

Санкт-Петербургский государственный университет

**Грузманов Андрей Константинович**

**Выпускная квалификационная работа**

**Комплексная оценка факторов риска развития ишемического  
инсульта и его прогноза**

Уровень образования:

Направление 35.05.01 «Лечебное дело»

Образовательная программа СМ.5058.2014 «Лечебное дело»

Научный руководитель:

д.м.н., профессор,

Мазуренко Сергей Олегович

Рецензент:

д.м.н., профессор,

Кучеренко Станислав Сергеевич

Санкт-Петербург

2020

## Оглавление

Введение.....	3
Глава 1. Ишемический инсульт.....	6
Эпидемиологическая характеристика.....	6
Этиопатогенетическая гетерогенность.....	7
Факторы риска.....	9
Краткосрочная и долгосрочная выживаемость пациентов с ишемическим инсультом.....	32
Глава 2. Характеристика клинического материала и методов исследования.....	38
Исследование.....	38
Пациенты.....	38
Исследуемые параметры.....	40
Методы.....	41
Глава 3. Результаты собственного исследования.....	46
Эпидемиологические показатели специализированного неврологического отделения крупного многопрофильного стационара города Санкт-Петербурга.....	46
Основные факторы риска ишемического инсульта.....	47
Сравнительный анализ.....	50
Корреляционный анализ .....	59
Анализ выживаемости.....	62
Заключение.....	72
Выводы.....	79
Список литературы.....	80

## Введение

Несмотря на непрерывное совершенствование подходов к оказанию медицинской помощи и профилактики, проблема ишемического инсульта остается одной из наиболее актуальных и широко распространенных в клинической практике как в Российской Федерации, так и во всем мире. Согласно крупному исследованию Global Burden of Disease 2013 (GBD 2013), проанализировавшему эпидемиологические показатели инсульта в 188 странах мира за срок с 1990 по 2010 год, ежегодно регистрируется около 16,9 миллионов новых случаев инсультов. Приблизительно 33 миллиона человека имеют перенесенный инсульт в анамнезе. А 5,9 миллионов ежегодно умирают из-за причин, связанных с острым нарушением мозгового кровообращения (1).

Ежегодно в Российской Федерации инсульт возникает более чем у 500 000 человек. Социально-экономические последствия острого нарушения мозгового кровообращения крайне высоки. Летальный исход в остром периоде инсульта наступает у 34,6%, а в течение первого года по окончании острого периода – у 13,4%; тяжелая инвалидность с потребностью постоянного ухода имеется у 20,0% пациентов, перенесших инсульт; ограничено трудоспособны 56,0% и только 8,0% возвращаются к своей прежней трудовой деятельности. Инвалидизация, вследствие инсульта, занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности и возникает у 56 - 81% пациентов (2).

Все приведенные выше данные подчеркивают чрезвычайную социальную и медицинскую значимость проблемы острого нарушения мозгового кровообращения. Поэтому все больше и больше исследований по всему миру затрагивают различные аспекты цереброваскулярных нарушений. При этом результаты, к которым приходят эти исследований, и выводы, которые они заключают, не просто расходятся, порой они противоречат друг другу. Это объясняется не только особенностями и ограничениями проводимых исследований, но и невероятной гетерогенностью и сложностью

изучаемой проблемы. Поэтому даже большое количество уже имеющихся работ не способны ответить на ряд вопросов. В то время, как основные факторы риска инсульта уже давно известны, до сих пор не определен полный перечень факторов, которые достоверно влияют на риск развития цереброваскулярных нарушений. Не установлена точная система связей факторов риска между собой, то есть какие факторы являются самостоятельными, а какие обеспечивают свои негативные эффекты через воздействие на другие факторы риска. Не определены все особенности распределения факторов риска в различных популяциях или группах пациентов. Наконец, не установлено влияние различных факторов риска на прогноз заболевания.

Между тем, возможности лечения пациентов после развившегося ишемического инсульта крайне ограничены. Несмотря на различные методы медикаментозного или хирургического лечения, а также все возможности реабилитационной помощи, показатели инвалидности и летальности по-прежнему остаются высокими. По-настоящему снизить медицинское и социальное бремя проблемы инсультов можно только через развитие профилактических подходов и предотвращение развития инсультов. А детальное изучение всех факторов риска – ключ к построению наиболее эффективной первичной и вторичной профилактики.

**Цель** данного исследования – провести анализ ключевых факторов риска ишемического инсульта и оценить их влияние на прогноз заболевания. Для достижения данной цели необходимо решить ряд **задач**:

1. Определить основные эпидемиологические показатели больных с ишемическим инсультом, получавших лечение в специализированном отделении многопрофильного стационара.
2. Установить и охарактеризовать наиболее важные факторы риска ишемического инсульта
3. Выявить факторы, достоверно влияющие на прогноз в отношении выживаемости и смертности пациентов, перенесших ишемический инсульт.

4. Выделить наиболее информативные шкалы оценки тяжести ишемического инсульта в отношении риска смерти пациентов.

Безусловно, данное исследование не способно в одиночку ответить на все спорные вопросы и урегулировать все неразрешенные проблемы. Тем не менее, оно может внести свой вклад в создание полноценной доказательной базы, которая в дальнейшем поможет преодолеть спорные моменты и максимально приблизиться к возможному решению. Стоит отметить, что данная работа была проведена на базе крупного многопрофильного стационара города Санкт-Петербурга. Как показывают многочисленные источники литературы эпидемиологические показатели, факторы риска и прогностические маркеры сильно отличаются в различных географических регионах земного шара и в различных социальных группах пациентов. Наблюдается острая нехватка актуальных работ, посвященных данной теме, предоставляющих релевантные для Российской Федерации и, в частности, для города Санкт-Петербурга данные.

# Глава 1. Ишемический инсульт

## Эпидемиологическая характеристика

Статистические показатели острого нарушения мозгового кровообращения варьируют в весьма крупных пределах. находятся под сильным влиянием различных факторов. Один из наиболее значимых факторов – регион сбора данных. Так, показатель заболеваемости варьировал от 60 случаев (здесь и далее на 100 000 населения) в Кувейте до 504 в Литве. Показатель смертности от 27 во Франции до 264 в Афганистане. Минимальная распространенность инсульта наблюдалась в Бурунди – 82, максимальная в Канаде – 1187. Учитывая высокий инвалидизирующий потенциал инсульт, необходимо также использовать еще один важный показатель – годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности. Он определяется, как сумма ожидаемого количества потерянных лет жизни и ожидаемого количества потерянных лет трудоспособной жизни. Наименьшие потери отмечались в Австралии – 398, наибольшие в Афганистане – 5227. Помимо очевидных генетических различий популяций, вносящих вклад в эпидемиологические показатели инсульта, по всей видимости, большое значение имеет также экономически-социальный уровень региона. Таким образом, в странах с низким и средним уровнем заработка населения наблюдается 69% всех новых случаев инсульта и 71% летальных случаев.

Анализируя показатели на протяжении последних десятилетий, выявляются определенные тенденции. В частности, показатель заболеваемости инсультом в странах с высоким уровнем заработка снизился на 12%, в то время как в странах с низким социально-экономическим развитием увеличился на 12%. Показатель смертности снизился в обеих группах (37% в развитых и 20% в развивающихся странах) (3).

Еще одним фактором, влияющим на особенности эпидемиологических показателей, является тип нарушения мозгового кровообращения.

Приблизительно в 87% случаев наблюдается нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Значительно реже геморрагические формы (10% внутримозговое кровоизлияние, 3% субарахноидальное кровоизлияние) (4). Несмотря на меньшую частоту встречаемости геморрагического инсульта, показатели смертности на 30 день после развития внутримозгового кровоизлияния или субарахноидального кровоизлияния значительно выше аналогичных цифр ишемического инсульта. Среднестатистический показатель смертности ишемического инсульта на 30 день составляет 22,9%. Для внутримозгового кровоизлияния показатели варьируют от 37,6% до 52%, для субарахноидального кровоизлияния от 26% до 46% (5).

В Российской Федерации показатель заболеваемости острым нарушением мозгового кровообращения в 2010 году составил 327 новых случаев на 100 000 населения. Летальный исход был зарегистрирован в 96 из 100 000 случаев. Максимальная заболеваемость была зарегистрирована в Чистополе, Республике Татарстан - 614 на 100 000 населения, минимальная в Алтайском крае - 139 на 100 000 человек. Было выявлено уменьшение числа геморрагических инсультов. Отношение ишемических инсультов к геморрагическим в 2009 - 2010 годах составило 5:1 по сравнению с 3,5:1 в регистре 2001 - 2003 годов. Методы нейровизуализации (компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) были проведены для дифференциальной диагностики характера инсульта в 74,2% случаев. Доля больных с инсультом, получавших лечение в стационаре, в 2010 году составила 91,1% (6).

### Этиопатогенетическая гетерогенность

Инсульт – гетерогенный клинический синдром, к развитию которого приводит большое количество различных состояний и сочетаний факторов риска. Принципиально инсульты подразделяют на ишемические и геморрагические, которые являются двумя совершенно разными состояниями,

отличающимися не только с точки зрения этиологии и патогенеза, но и прогноза, тактики ведения пациентов и профилактики. Данная работа посвящена ишемическим формам инсульта, поэтому в дальнейшем речь будет идти только о них.

Исключительный вклад в развитие представлений об ишемическом инсульте внесло исследование Adams et al, 1993 (TOAST). Тогда были выделены 5 этиологических подтипов ишемического инсульта: атеросклеротический, кардиоэмболический, инсульт в результате окклюзии мелких сосудов (лакунарный), инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии. Введение данной классификации позволило разработать новые, более эффективные принципы ведения пациентов в постинсультном периоде и проведение вторичной профилактики, что позволило добиться снижения показателей смертности в результате острого нарушения мозгового кровообращения (7).

Несмотря на то, что данная классификация является базовой для выделения подтипов ишемического инсульта и наиболее распространенной во всем мире, тем не менее у нее есть ряд недостатков. Во-первых, она является достаточно схематичной, не дающей полной картины клинического состояния у пациента. Во-вторых, согласно данной классификации, наличие одной потенциальной причины инсульта исключает возможности вклада других состояний. Наконец, не достаточно внимание уделено инсультам, возникающим в результате окклюзии мелких сосудов. Это чрезвычайно гетерогенная группа инсультов, которая в некоторых случаях может выходить за пределы критериев лакунарного инсульта (то есть размеры очага больше 15 мм, клиническая картина кортикального синдрома) (8).

Несовершенство TOAST-классификации определило дальнейший поиск оптимального способа этиологической стратификации пациентов с ишемическим инсультом. Одним из альтернативных вариантов является ASCO-классификация (Atherosclerosis (атеросклероз), Small-vessel disease



(заболевания мелких сосудов), Cardiac source (кардиоэмболия), Other cause (другие причины)). Главным преимуществом данной классификации является возможность оценки потенциального вклада разных состояний в развитие инсульта. Так, выявленный атеросклероз, достоверно связанный с развитием инсульта, отмечается, как A1. Атеросклероз, возможно связанный с ишемическим инсультом, как A2. Наконец, атеросклероз, не имеющий никакой связи с данным эпизодом цереброваскулярной катастрофы, как A3. В случае отсутствия каких-либо следов атеросклероза – A0. При этом наличие одной причины не исключает возможность существования других. Таким образом, у каждого пациента собирается свой уникальный фенотип ишемического инсульта (например, A3-S3-C1-O0) (9).

Одной из последних предложенных классификаций является Китайская субклассификация ишемических инсультов (CISS). Ее принципиальное отличие в двухстадийном подходе. На первом этапе определяется этиологическая форма инсульта. Подтипы практически полностью совпадают с TOAST-классификацией. На втором этапе классифицируется нижележащий механизм развития инсульта. С помощью современных методов нейровизуализации выделяется один из четырех механизмов: окклюзия малой артерии бляшкой или тромбом из крупного сосуда, артерио-артериальная эмболия, гипоперфузия (в результате нарушения гемодинамики) и сочетание различных механизмов. Несомненный плюс данной классификации в одновременно и этиологическом, и патогенетическом подходах. Однако, будущим исследованиям лишь предстоит проверить клиническую значимость данной субклассификации (10).

### Факторы риска

Как было отмечено выше, любой эпизод ишемического инсульта представляет собой индивидуальное сочетание у конкретного пациента различных этиологических и патогенетических факторов. Помимо этого, в уникальную картину данного патологического состояния вносят свой вклад

различные факторы риска. Их также чрезвычайно важно учитывать при подборе оптимальной схемы терапии и профилактики ишемического инсульта. По возможности нашего влияния все факторы риска ишемического инсульта могут быть разделены на две большие группы: немодифицируемые и модифицируемые.

### Немодифицируемые факторы риска

Немодифицируемые факторы не могут быть скорректированы врачом или пациентом, тем не менее они играют существенную роль, как предикторы или маркеры инсульта. К ним относят возраст, пол, расовую принадлежность и наследственность (11). На их основе можно прогнозировать и рассчитывать риск развития инсульта у пациента. В некоторых ситуациях они могут выступать в качестве дополнительного диагностического критерия. Более того немодифицируемые факторы будут обеспечивать определенный характер распределения модифицируемых факторов. Так, у пациентов разных возрастных групп или разного пола будут доминировать те или иные корригируемые факторы риска.

#### Возраст

Возраст многие исследования определяют, как один из самых важных факторов риска инсульта. После 55 лет риск возникновения острых цереброваскулярных нарушений возрастает в 2 раза каждые 10 лет (11). Больше 80 % ишемических инсультов возникают у пожилых людей (>65 лет), а исход заболевания в значительной степени зависит от возраста пациента. Предрасположенность пожилых людей к развитию инсульта обеспечивается комплексом возрастных изменений структуры мозга (уменьшение мозговой массы, поражение мелких церебральных сосудов и т.д.) и сердечно-сосудистой системы (снижение эластичности сосудов, дилатация камер сердца т.д.) (12).

Тревожные тенденции наблюдаются в отношении риска инсульта у молодых людей. По данным исследования, проведенного в регионе Большой

Цинциннати / Северный Кентукки, средний возраст инсульта снизился с 71,2 года в 1993 году до 69,2 лет в 2005 году. Это объясняется увеличением доли молодых пациентов с инсультом в возрасте 20 - 54 года. Национальная выборка стационарных больных США показала, что частота госпитализации по поводу инсульта увеличилась для лиц в возрасте от 25 до 44 лет в период с 1998 по 2007 год. При сохранение подобной тенденции инсульта в молодом возрасте могут стать серьезной социально-экономической проблемой, так как резко увеличивают показатели инвалидности и резко сокращают срок трудоспособной жизни (13).

Причины и факторы риска инсульта в различных возрастах имеют свои закономерности. К примеру, среди пациентов возрастной группы >80 лет наиболее часто встречающийся подтип инсульта – кардиоэмболический. Риск инсульта на фоне фибрилляции предсердий возрастает с 1,5% в возрастной группе 50-59 лет до 23,5% у пациентов 80-89 лет. Другие сердечно-сосудистые заболевания (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сонных артерий) также являются серьезными факторами риска инсульта у пожилых пациентов. При этом повышенное артериальное давление, которое является важным фактором риска у пациентов младше 80 лет, у более пожилых больных играет менее значимую роль (12).

#### Пол

У представителей мужского пола инсульты встречаются приблизительно в 1,25 раз чаще, чем у женщин. При этом с увеличением возраста наблюдается тенденция к уменьшению этого соотношения. Так, в возрастной группе 35 - 44 года соотношение мужчины-женщины составляет 1,49, а в возрасте 75 - 84 года уже 1,21. При этом абсолютное число женщин, ежегодно страдающих от острого нарушения мозгового кровообращения, больше. Это объясняется большей продолжительностью жизни женской части населения. Показатель смертности в результате острого нарушения мозгового кровообращения также выше у женщин. Возможным объяснением является

тот факт, что средний возраст возникновения инсульта у мужчин 68,6 лет, а у женщин 72,9 года. Стоит отметить, что показатель смертности равноценен у обоих полов в возрасте до 45 лет. Затем он резко возрастает у женщин. Вероятно, этот скачок связан с постменопаузальной потерей эстрогена, обладающего нейропротективным действием. Стоит также отметить, что статистически женщины медленнее доставляются в стационар с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. Частично это может объяснено тем, что инсульт у женщин случается в более позднем возрасте, они чаще живут одни, у них чаще преобладает атипичная симптоматика (дезориентация, слабость, головная боль, изменения ментального статуса). Безусловно это имеет определенное влияние на показатель летальности, объем и сроки восстановления (14).

Основные факторы риска, такие как повышенное артериальное давление, фибрилляция предсердий, сахарный диабет встречаются чаще у мужчин, что частично объясняет большую частоту встречаемости инсульта среди мужского населения. Однако женщины с наличием коморбидных инсульту патологий имеют больший риск возникновения острых цереброваскулярных нарушений. Кроме того, прием комбинированных оральных контрацептивов, беременность и менопауза являются самостоятельными факторами риска ишемического инсульта у женщин (14).

#### Этническая принадлежность

Расовая и национальная принадлежность также вносят свой вклад в риск возникновения инсульта. Так, исследование, проведенное в Северном Манхэттене, показало, что среди афроамериканцев и латиноамериканцев частота встречаемости ишемического инсульта была в два раза больше по сравнению с белым населением (11). Согласно данным исследования Atherosclerosis Risk in Communities заболеваемость цереброваскулярными нарушениями была на 38% больше среди черного населения США по сравнению с белым. Остается не до конца проясненным момент, обусловлены

ли эти расовые различия генетическими особенностями или факторами окружающей среды, или их комбинацией. Возможные причины более высокой заболеваемости и смертности от инсульта у афроамериканского населения включают более высокую распространенность гипертонии, ожирения и сахарного диабета. Необходимо также помнить про роль socioeconomic факторов (13).

### Наследственность

В последние годы появляется все больше и больше доказательств роли наследственных факторов в развитие цереброваскулярных нарушений. Фрамингемское исследование показало, что задокументированная семейная история инсульта в возрасте до 65 лет увеличивает риск инсульта у потомков в 3 раза. А монозиготные близнецы имеют в 1,65 раз более высокий риск развития острого нарушения мозгового кровообращения по сравнению с дизиготными близнецами (13).

Открытия последних лет в области молекулярной биологии позволили связать ряд генетических особенностей с повышенным риском инсульта. Полиморфизм генов CDKN2A и CDKN2B, ранее ассоциированных с повышенным риском развития инфаркта миокарда, а также гена HDAC9 сейчас связывают с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта. Гены PITX2 и ZFHX3, ответственные за эмбриональное развитие сердца, ассоциированы с повышенным риском кардиоэмболии. Было доказано, что ген PRKCH ответственен за лакунарный ишемический инсульт в азиатской популяции (13).

Существует целый ряд наследственных моногенных синдромов, которые могут выступать одновременно и как предрасполагающий к развитию ишемического инсульта фактор, так и основной этиологический компонент. Среди них: CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией),

CARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией), HERNs (Hereditary endotheliopathy, retinopathy, nephropathy, and stroke – наследственная эндотелиопатия, ретинопатия, нефропатия и инсульты), MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes – митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды), болезнь Фабри, серповидноклеточная анемия, гомоцистеинемия (15).

Наконец, некоторые другие генетические отклонения ассоциируются не на прямую с инсультом, но с предрасполагающими к нему патологиями. Например, мутация в гене ангиотензинпревращающего фермента связана с устойчивой артериальной гипертензией, нарушение синтеза аполипопротеина Е с дислипидемией. Целый спектр мутаций системы гемостаза может привести к состоянию гиперкоагуляции и спровоцировать развитие острого нарушения мозгового кровообращения (15).

### Модифицируемые факторы риска

По результатам мета-анализа GBD 2013 были выделены 17 основных модифицируемых факторов риска ишемического инсульта, которые можно условно разделить на три группы: поведенческие, метаболические и факторы окружающей среды. Поведенческие факторы риска включали погрешности питания (диета с низким содержанием фруктов, диета с низким содержанием овощей, диета с низким содержанием цельнозерновых продуктов, диета с высоким содержанием соли, диета с большим количеством сахар содержащих напитков), низкую физическую активность, курение (включая пассивное) и употребление алкоголя. Среди факторов окружающей среды были отмечены загрязнение воздуха твердыми частицами, загрязнение домашнего воздуха в результате сгорания ископаемого топлива и избыточное воздействие свинца. К метаболическим факторам относились повышенное артериальное давление,

высокие уровни глюкозы и холестерина в плазме крови, повышенный индекс массы тела и сниженная скорость клубочковой фильтрации. При этом в исследование отмечалось, что поведенческие и метаболические факторы имеют выраженное влияние на риск возникновения цереброваскулярных нарушений, что нельзя сказать про факторы окружающей среды. Их роль была оценена значительно меньше. В целом, главными факторами риска были отмечены высокое систолическое давление, большой индекс массы тела, курение, диета с высоким содержанием соли и диета с низким содержанием фруктов. При оценке модифицируемых факторов на отрезке с 1990 по 2013 год почти все факторы риска стали встречаться чаще. Исключением стали лишь пассивное курение и загрязнение домашнего воздуха. Наибольший рост был отмечен у повышенного индекса массы тела, низкой физической активности, высокого уровня глюкозы плазмы и повышенного артериального давления (16).

В соответствии с другим крупным исследованием INTERSTROKE есть 10 наиболее значимых факторов риска инсульта: артериальная гипертензия, физическая активность, диета, соотношение талии и бедер, психосоциальные факторы, курение, соотношение аполипопротеина В и аполипопротеина А, употребление алкоголя, заболевания сердца и сахарный диабет. Причем все эти факторы в равной степени были характерны для всех географических регионов, для мужчин и для женщин, для возрастных группы младше и старше 55 лет. По сравнению с исследованием GBD 2013 была выявлена меньшая частота встречаемости артериальной гипертензии. Вероятно, это расхождение была обеспечено разными пороговыми значениями повышенного систолического давления (140 мм.рт.ст для INTERSTROKE, 120 мм.рт.ст. для GBD). Роль липидов плазмы, наоборот, была оценена выше в исследование INTERSTROKE. Это может быть объяснено более точным прогностическим значением соотношения аполипопротеинов по сравнению с холестерином плазмы при оценке липидного статуса (17).

Наиболее полный список факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения приводят рекомендации американской ассоциации сердца и инсульта. Они предлагают разделять все факторы риска на основные и дополнительные. К основным относятся фибрилляция предсердий, атеросклероз, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и ряд других заболеваний сердца, сахарный диабет, дислипидемия, избыточный вес, низкая физическая активность, неправильное питание и курение. Такие факторы риска, как мигрень, гипергомоцистеинемия, хроническое воспаление, злоупотребление алкоголем были расценены, как дополнительные (13).

### Основные модифицируемые факторы риска

#### Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий является одним из основных факторов риска развития ишемического инсульта. Даже при отсутствии других болезней сердца фибрилляция предсердий может стать причиной формирования тромба в ушке левого предсердия, который в дальнейшем способен эмболизировать в артерии большого круга, и в первую очередь артерии, кровоснабжающие головной мозг. Кардиоэмболия является причиной приблизительно 10 % всех ишемических инсультов, и этот процент растет с увеличением возраста. Пароксизмальная форма фибрилляции не уступает постоянной в риске развития цереброваскулярных осложнений (13). В связи с этим возникает тяжелая проблема, как первичной, так и вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта. Шанс выявить пароксизм фибрилляции при проведении классического электрокардиографического исследования минимален. Он повышается при использовании методик Холтеровского наблюдения, но даже при записи в течение 7 дней не будет равен 100 процентам. На данный момент разрабатываются новые технологии непрерывного наблюдения за сердечным ритмом пациентов с использованием современных гаджетов (18). Даже после развития цереброваскулярной катастрофы при электрокардиографии фибрилляция предсердий определяется



лишь у 15,7% пациентов. Недельное Холтеровское мониторирование способно добавить еще 12,5% пациентов, которые без данного исследования остались бы с не диагностированной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (19).

Для оценки риска развития ишемического инсульта на фоне фибрилляции предсердий и принятия решения о назначении антикоагулянтной терапии разработаны специальные шкалы. Наиболее известная из них шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (таблица 1). Она включает в себя 7 факторов риска, каждый из которых оценивается в 1-2 балла. Если пациент набирает 2 балла или более, то его риск расценивается как высокий, и ему показано назначение антикоагулянтной терапии (13).

Таблица 1

Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc

Фактор риска		Балл
C	Сердечная недостаточность	1
H	Артериальная гипертензия	1
A <sub>2</sub>	Возраст > 75 лет	2
D	Сахарный диабет	1
S <sub>2</sub>	Инсульт/ТИА	2
V	Сосудистые заболевания	1
A	Возраст 65-74 года	1
Sc	Женский пол	1

К сожалению, далеко не всегда врачи-клиницисты ориентируются на шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc при принятии решения о назначении антикоагулянтной терапии. Так, около 23% пациентов остались без необходимой терапии, несмотря на набор нужного количества баллов в Канадском исследовании, проведенном среди семейных врачей (20). На протяжении долгого времени единственным пероральным антикоагулянтом был варфарин. На данный момент доказана эффективность дабигатрана, апиксабана и ривароксабана с точки зрения профилактики кардиоэмболического инсульта. Поэтому окончательный выбор препарата остается за врачом и должен быть

индивидуализирован для конкретного пациента на основе риска кровотечения, переносимости препарата, его цены, взаимодействия с другими лекарственными средствами. Исключение составляют ситуации, когда фибрилляция возникла в результате клапанного порока сердца. В этом случае варфарин остается единственным рекомендованным препаратом. Пациентам, которые по той или иной причине не способны пожизненно соблюдать антикоагулянтную терапию, показано чрезкожное закрытие ушка левого предсердия (13).

### Экстракраниальный и интракраниальный атеросклероз

Интракраниальная атеросклеротическая болезнь представляет собой наиболее распространенную причину ишемического инсульта среди пациентов азиатского происхождения. Кроме того, у латиноамериканцев и африканцев атеросклероз чаще поражает интракраниальные, чем экстракраниальные артерии. Таким образом, можно утверждать, что атеросклероз внутричерепных сосудов является основной причиной инсультов во всем мире. Предполагается, что среди белого населения около 8 - 10% всех ишемических инсультов вызваны интракраниальным атеросклерозом. Однако реальный вклад внутричерепного атеросклероза может быть даже больше. Французское исследование, проанализировавшее 339 аутопсий пациентов, умерших в результате острого нарушения мозгового кровообращения, показало поразительно высокую степень распространенности как внутричерепных бляшек, так и внутричерепных стенозов. Согласно ряду азиатских исследований, распространенность бессимптомного внутричерепного стеноза варьировала от 5,9% до 24,5%. Атеросклеротические поражения бессимптомно развиваются в течение нескольких лет, пока в один момент не становятся причиной серьезных неврологических нарушений. Поэтому раннее выявление бляшек и стенозов – ключ к эффективной профилактике инсультов. Современные методы нейровизуализации (транскраниальная доплерография или МРТ с высоким

разрешением) могут позволить диагностировать интракраниальный атеросклероз относительно на ранних стадиях. К сожалению, специфические методы профилактики еще предстоит разработать, поэтому пока весь акцент лечения и профилактики базируется на коррекции общих факторов риска и медикаментозной терапии атеросклероза (21).

Экстракраниальный атеросклероз является хорошо известным фактором риска инсульта. Однако данные о влиянии степени стеноза внутренней сонной артерии на риск развития ишемического инсульта расходятся. Часть авторов полагает, что угроза развития ишемических нарушений в значительной степени зависит не только от степени стеноза внутренней сонной артерии, но и от строения атеросклеротической бляшки. Исследование связи между степенью стеноза и частотой развития инсульта показало их прямую зависимость – так, при стенозах выраженностью более 90% частота развития инсульта достигает 32-35%. По данным других авторов 37% инсультов сочетались с эхонегативными по данным ультразвуковой диагностики атеросклеротическими бляшками, тогда как наличие гетерогенных атеросклеротических бляшек определялось лишь у 18% больных с инсультом. Выделены морфологические особенности бляшки, которые могут иметь значение в повышении риска развития инсульта. Это её величина (то есть степень стеноза), состояние поверхности (гладкая или с изъязвлениями), гистологическая структура (отложения липидов и атероматозных масс, фиброз, обызвествления, геморрагии) (22).

В отличие от интракраниального поражения в случае атеросклероза внечерепной части внутренней сонной артерии могут использоваться специфические методы профилактики развития нарушений мозгового кровообращения. В частности, каротидная эндартерэктомия. Многоцентровые рандомизированные клинические испытания продемонстрировали преимущество хирургического вмешательства в дополнение к медикаментозному лечению по сравнению с только медикаментозной

терапией. Однако абсолютное снижение риска по итогу операции было небольшим. При медиане наблюдения в 9 лет 5- и 10-летний риск любого инсульта составлял 6,4% и 13,9% для группы прооперированных пациентов и 10,9% и 17,9% для группы контроля (23).

### Артериальная гипертензия

Повышенное артериальное давление еще один чрезвычайно важный модифицируемый фактор риска инсульта. Две трети пациентов старше 65 лет имеют артериальную гипертонию. Крупный мета-анализ, объединивший результаты 61 исследования и почти миллион пациентов, выявил прямую зависимость между величиной артериального давления и риском инсульта. Причем артериальная гипертензия является одинаково выраженным фактором риска одновременно и ишемического, и геморрагического инсультов. Поэтому всем пациентам старшей возрастной группы показан регулярный контроль артериального давления. При диагностике прегипертензии (систолическое давление 120-139 мм.рт.ст; диастолическое давление 80-89 мм.рт.ст.) рекомендована модификация образа жизни. При повышении цифр давления более 140/90 показано назначение медикаментозной антигипертензивной терапии (13).

Заслуживающими внимание являются данные ряда исследований, докладывающих о положительном влиянии антигипертензивной терапии на снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов, имеющих кардиоваскулярные заболевания (в том числе цереброваскулярные), но нормальный уровень артериального давления. При этом среди всех сосудистых нарушений наиболее выраженный эффект наблюдался именно в профилактике ишемического инсульта (24).

### Сердечная недостаточность

Фрамингеймское исследование показало, что у пациентов с сердечной недостаточностью инсульты встречаются в 2-3 раза чаще, чем у пациентов без нее. На данный момент известно, что 10 – 24% пациентов с острым

нарушением мозгового кровообращения имеют выраженную сердечную недостаточность, а в 9% случаев сердечная недостаточность была основной причиной развития цереброваскулярных нарушений. Пациенты с инсультом на фоне сердечной недостаточности имеют больший показатель летальности, более серьезный неврологический дефицит и больший по продолжительности срок госпитализации. До сих пор остается открытым вопрос, является ли сердечная недостаточность независимым фактором риска развития ишемического инсульта или оказывает влияние на статистические данные через смежные факторы риска. Существует лишь несколько исследований, анализирующих связь между инсультом и сердечной недостаточности при сохранении синусового ритма. Тем не менее все они сходятся на том, что сердечная недостаточность является независимым фактором риска ишемического инсульта (25).

#### Другие заболевания сердца

Целый ряд болезней сердца ассоциирован с повышенным риском развития ишемического инсульта. Среди них инфаркт миокарда, ишемическая и неишемическая кардиомиопатии, клапанные пороки, протезы клапанов, инфекционный эндокардит, открытое овальное окно, аневризма предсердной перегородки, сердечные опухоли и атеросклероз аорты.

Ишемический инсульт в среднем развивается у 11 человек из 1000 с острым инфарктом миокарда за период госпитализации и у 21 человека из 1000 в течение года. Обеспечивается это рядом общих факторов риска для двух этих нозологий. Более того, ишемическое поражение сердца может приводить к развитию застойной сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, которые сами по себе являются факторами риска ишемического инсульта. Также у 6-27% пациентов с передним инфарктом миокарда формируется тромб в полости левого желудочка. В 11% процентах случаев этот тромб эмболизирует в системный кровоток (13).

Кардиомиопатии и клапанные пороки даже при сохранение синусового ритма несут риск кардиоэмболических осложнений. Так, распространенность инсульта у пациентов с кардиомиопатией 1 случай на 100 человек в год. Митральный стеноз осложняется эмболическими осложнениями в 1,7 - 4,5% случаев. Искусственные клапаны являются популярным источником тромбоэмболии. Всем пациентам после замены клапана показана антитромботическая терапия. При биологическом клапане дезагреганты или антикоагулянты в зависимости от наличия других рисков тромбоза. Механический клапан – прямое показание к назначению варфарина. Новые пероральные антикоагулянты не рекомендуются к использованию в данном случае (13).

20 - 40% пациентов с инфекционным эндокардитом страдают от тромбоэмболических осложнений, большинство из которых затрагивают центральную нервную систему. Риск эмболических осложнений зависит от размера вегетаций, вовлеченности митрального клапана и возбудителя. Частота эмболий резко снижается после начала антибиотикотерапии. Антикоагулянтная терапия же не оказывает положительного эффекта на риск тромбоэмболических осложнений, но увеличивает риск кровоизлияний (13).

Миксома наиболее популярная из сердечных опухолей. В большинстве случаев она локализуется в левом предсердии. Около 30-40% миксом эмболизируются и становятся причиной цереброваскулярных нарушений. Атеросклеротические бляшки аорты более 4 миллиметров ассоциированы с высоким риском криптогенного инсульта. Часто атероэмболия возникает после кардиохирургических операций (13).

#### Избыточный вес и ожирение

Патологическое увеличение массы тела является распространенной проблемой современного общества. 39% населения земного шара имеют избыточный вес и 14% страдают от ожирения. К сожалению, в результате глобализации эти цифры будут лишь расти. Как общее, так и висцеральное

ожирения ассоциированы с повышенным риском цереброваскулярных нарушений (26). Однако исследования последних лет отмечают особую роль центрального ожирения в риске возникновения инсульта (27).

На данный момент нет оптимального способа оценки избыточного веса у пациента. Наиболее классический и популярный вариант – определение индекса массы тела, который рассчитывается как соотношение роста в метрах в квадрате к весу в килограммах. Для оценки абдоминального ожирения лучше подходят другие методы. Например, определение соотношения талии и бедер или измерение окружности талии (13). Более точно степень висцерального ожирения может быть оценена с помощью биоимпедансометрии, компьютерной томографии, двухэнергетической абсорбциометрии.

Несмотря на то, что снижение веса доказано уменьшает сердечно-сосудистый риск, до конца не ясно, является ли это следствием непосредственно снижения веса или улучшением состояния других факторов риска, таких как гипертензия или сахарный диабет (13).

#### Диета и питание

В первую очередь диетические особенности имеют сильное влияние на другие факторы риска инсульта (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, липидный статус). Поэтому в составе комплексной профилактики ишемического инсульта необходимо учитывать режим и характер питания. Средиземноморская диета доказано снижает риск инсульта. Многочисленные исследования показали преимущества диет с высоким содержанием фруктов и овощей, ограничения потребления соли, насыщенных жиров и простых углеводов (13).

#### Физическая активность

Малоактивный образ жизни является важным независимым фактором риска инсульта. Он ассоциирован с целым спектром неблагоприятных прогнозов, таких как общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых

заболеваний и частота инсультов. Физически активные мужчины и женщины имеют на 25 – 30% более низкий риск развития инсульта (13). Регулярная физическая активность приводит к некоторым физиологическим изменениям (снижение АД, снижение веса тела, нормализация уровня глюкозы и липидного статуса, снижение вязкости крови, улучшение эндотелиальной функции), и дает ряд психосоциальных преимуществ (снижение уровня стресса, улучшение настроения и содействие вовлечению в другое здоровое поведение). Поэтому большинство руководств по профилактики инсультов и по ведению пациентов после нарушения мозгового кровообращения настоятельно рекомендуют регулярные аэробные упражнения, силовые тренировки, длительные перемещения как минимум 3-4 раза в неделю по 30-40 минут. Тем не менее, согласно данным исследования NHANES 44% опрошенных не имеют никакой физической активности, даже раз в неделю (26).

#### Дислипидемия

Дислипидемия является серьезным фактором риска ишемической болезни сердца, но ее роль в патогенезе ишемического инсульта не так очевидна. Эпидемиологические исследования предоставляют противоречивые данные относительно взаимосвязи липидного статуса и ишемического инсульта. С одной стороны, высокий уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также низкий уровень липопротеинов высокой плотности ассоциированы с повышенным риском ишемического инсульта. С другой, уровень триглицеридов не коррелируется с частотой эпизодов цереброваскулярных нарушений. Возможно такие результаты вызваны гетерогенностью инсульта. Дислипидемия с меньшей вероятностью будет играть существенную роль в патогенезе таких подтипов инсульта, как кардиоэмболические или лакунарные. Так или иначе, на данный момент терапия статинами рекомендована всем пациентам (имеющим ишемическую болезнь сердца или нет) для профилактики ишемического инсульта. При этом



стоит отметить, что статины повышают риск возникновения геморрагического инсульта, а эффекты других гиполипидемических препаратов на снижение частоты инсультов не изучены. Поэтому дальнейшие исследования должны выявить более четкую связь неатеротромботических форм ишемического инсульта и уровня липидов, а также доказать профилактическое влияние терапии статинами на пациентов, не страдающих от ишемической болезни сердца (28).

Стоит добавить, что наравне с традиционными маркерами липидного статуса, сейчас большое внимание уделяется соотношению аполипопротеина В и аполипопротеина А1. На данный момент принято считать, что это соотношение является лучшим предиктором риска ишемического инсульта среди всех показателей липидного обмена (29).

### Сахарный диабет

Сахарный диабет II типа чрезвычайно распространенная проблема современного общества. 8,2% населения США имеют сахарный диабет II типа, причем среди исследуемых старше 65 лет эта цифра достигает практически 50%. Наличие сахарного диабета удваивает риск инсульта у мужчин и увеличивает его в 3,8 раз у женщин. Практически половина инсультов у больных сахарным диабетом являются лакунарными. Это же обеспечивает в большинстве случаев меньшую степень неврологического дефицита. Тем не менее причиной смерти около 20% больных сахарным диабетом является именно ишемический инсульт (30).

Сахарный диабет является независимым фактором риска ишемического инсульта. Более того, он имеет тесную взаимосвязь с атеросклерозом, артериальной гипертензией и нарушениями липидного обмена. Поэтому компенсация сахарного диабета должна быть одним из обязательных компонентов комплексной профилактики ишемического инсульта. В этом случае показатели смертности и частоты инсультов могут быть серьезно снижены. Так, в исследование Steno-2 у пациентов, которым проводилась

интенсивная терапия (статины, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, дезагреганты), риск сердечно-сосудистых событий был снижен на 60%, а количество инсультов было в 5 раз меньше по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартное лечение. Ряд исследований оценивал влияние сниженной гликемии на сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Исследование ACCORD отобрало 10 251 пациента со средним гликированным гемоглобином 8,1%. Участники были случайным образом разделены на две группы. Первая получала интенсивную терапию сахарного диабета (гликированный гемоглобин <6,0%), вторая стандартную (гликированный гемоглобин 7,0% –7,9%). Исследование было прервано раньше, чем планировалось, из-за увеличения смертности от всех причин в группе интенсивной терапии. Исследование ADVANCE включало 11 140 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Были опробованы разные стратегии для снижения гликемии в группе интенсивного лечения. Средние уровни гликированного гемоглобина составляли 6,5% против 7,4% через 5 лет, без влияния более интенсивной терапии на риск сердечно-сосудистых событий. В другом исследовании 1791 пациентов со средней продолжительностью сахарного диабета > 10 лет были рандомизированы в группу снижения гликированного гемоглобина на 1,5% или группу стандартного лечения. Через 5,6 лет средние уровни гликированного гемоглобина составляли 6,9% против 8,4%, без различия в количестве макрососудистых событий, включая инсульт, между двумя группами. Из доступных результатов клинических испытаний нет весомых доказательств, что снижение гликемии уменьшает краткосрочный риск развития макрососудистых событий, включая инсульт, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Американская Диабетическая Ассоциация рекомендовала уровень гликированного гемоглобина <7,0% для предотвращения долгосрочных микроангиопатических осложнений у пациентов с сахарным диабетом II типа (13).

## Курение

Еще одним хорошо известным фактором риска ишемического инсульта является курение. Практически каждое крупное эпидемиологическое исследование определило курение, как важный фактор, удваивающий риск инсульта. Курение способствует повышению риска инсульта как в краткосрочной перспективе за счет способствования формированию тромба в атеросклеротически пораженных артериях, так и в долгосрочном периоде за счет влияния на прогрессию атеросклероза. Курение всего лишь одной сигареты увеличивает частоту сердечных сокращений, среднее артериальное давление, сердечный индекс и уменьшает растяжимость артерий. Помимо того, что курящие люди подвергаются повышенному риску как атеротромботического, так и эмболического инсульта, курение сигарет примерно в три раза повышает риск криптогенного инсульта среди лиц без признаков выраженного атеросклероза или сердечной предрасположенности к эмболии (13).

Воздействие табачного дыма из внешней среды (пассивное курение) также является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. При этом вклад пассивного курения в риск развития инсульта может быть сопоставим с влиянием активного курения (31). Это удивительно, ведь доза воздействия табачного дыма из окружающей среды значительно ниже, чем при активном курении. Возможно, этот феномен объясняется особенностями воздействия табачного дыма, которое имеет определенный порог действия, а не представляется собой линейную модель доза-ответ. Недавние исследования показали положительное влияние запретов на курение в общественных местах на снижение частоты инсультов. После того как в Аризоне был введен запрет на курение в большинстве публичных мест число инсультов сократилось на 14% (13).

Наилучшим способом профилактики является полный отказ от курения и минимизация контакта с сигаретным дымом. Хотя прекращение курение

ведет к резкому снижению риска инсульта и других кардиоваскулярных событий, но риск все равно остается выше тех пациентов, кто никогда не курил (13).

### Дополнительные модифицируемые факторы риска

#### Мигрень

Ишемический инсульт ассоциирован с мигренью у молодых женщин. При этом форма мигрени с аурой практически в два раза чаще осложняется развитием острого нарушения мозгового кровообращения. Также риск ишемического инсульта был значительно выше у женщин, которые использовали оральные контрацептивы или курили. Так или иначе абсолютный риск ишемического инсульта у молодых женщин с мигренью не столь высокий, поэтому при подборе оптимальной схемы профилактики необходимо сфокусироваться на других известных факторах риска развития инсульта, в частности на курение и использование оральных контрацептивов (32).

#### Загрязнение окружающей среды

Систематический обзор 94 исследований из 28 стран мира установил взаимосвязь между загрязнением окружающей среды и показателями госпитализации по поводу острого нарушения мозгового кровообращения. Патолофизиологические механизмы, лежащие в основе воздействия загрязнения воздуха на цереброваскулярные заболевания, неясны, но предлагаемые механизмы включают воздействие на эндотелий, артериальное давление, систему свертывания. Ожидаемо, разные загрязнители имеют разные эффекты. Так, выбросы ископаемого топлива (особенно при сжигании угля) считаются самыми вредными. Среди тяжелых металлов наибольшее внимание уделяется ртути, избыточное воздействие которой была ассоциировано с гипертензией, ишемической болезнью сердца, инсультами, а также смертностью от всех причин, включая кардиоваскулярные (26).

## Употребление алкоголя

Связь между употреблением алкоголя и заболеваемостью инсультом имеет сложную, нелинейную зависимость. Легкое и умеренное употребление алкоголя связано со сниженным риском инсульта, в то время как тяжелое злоупотребление алкоголем приводит к повышенному риску. По всей видимости злоупотребление алкоголем увеличивает риск инсульта за счет провоцирования гипертензии, мерцательной аритмии, кардиомиопатии и диабета. Наоборот, легкое и умеренное употребление алкоголя некоторые авторы даже предлагают рассматривать, как часть здорового образа жизни, которое приводит к более низкому риску инсульта и снижению показателю смертности (26).

## Хроническая болезнь почек

Цереброваскулярные заболевания распространены на всех стадиях хронической болезни почек. Помимо ряда общих факторов риска (гипергликемия, гипертензия и т.д.), почечная недостаточность будет приводить к ряду нежелательных с точки зрения риска инсульта последствий. Например, сниженный почечный клиренс будет способствовать развитию гипергомоцистеинемии. Более того, снижение скорости клубочковой фильтрации было расценено, как независимый фактор риска инсульта согласно данным исследования GBD 2013 (16). Метаанализ 21 исследования показал, что скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл / мин на 1,73 м<sup>2</sup> была связана с повышением риска инсульта на 43%. Среди пациентов, находящихся на диализе, риск инсульта особенно высок. По результатам Тайваньского исследования проанализировавшего 80 000 человек, находящихся на диализе, заболеваемость ишемическим инсультом среди них была в три раза выше, чем в среднем в популяции (33).

## Острое и хроническое воспаление

Сразу несколько аутоиммунных (ревматоидный артрит и системная красная волчанка) и инфекционных (хеликобактер, хламидия,

цитомегаловирус) хронических воспалительных заболеваний ассоциированы с повышенным риском ишемического инсульта. Реакция хронического воспаления оказывает положительное влияние на возникновение и прогрессию атеросклероза. Кроме того, воспаление оказывает протромботическое действие и влияет на некоторые другие факторы риска инсульта, такие как фибрилляция предсердий. Тем не менее, оценка вклада воспаления в данные процессы остается затруднительной. В качестве маркеров риска был предложен ряд сывороточных белков воспаления (фибриноген, сывороточный амилоид А, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 и интерлейкин-6). Несколько исследований установили связь между С-реактивным белком и риском инсульта (13).

Острая воспалительная реакция также может оказывать влияние на риск возникновения инсульта. Наиболее изученным является влияние вируса гриппа на острые тромботические осложнения. Увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний уже давно наблюдается в связи с гриппом. Возможные механизмы включают индукцию прокоагулянтных белков острой фазы (таких как фибриноген) или дестабилизацию атеросклеротических бляшек. Таким образом, госпитализацию по поводу острого инфекционного заболевания можно рассматривать, как кратковременный фактор риска развития инсульта (13).

#### Гипергомоцистеинемия и другие состояния гиперкоагуляции

Гипергомоцистеинемия связана с повышенным риском развития инсульта. Гомоцистеин - это аминокислота, образующаяся в результате метаболизма метионина. Повышение уровня гомоцистеина в плазме часто является следствием снижения ферментативной активности метаболических путей метионина. Это может быть вызвано генетическими особенностями, такими как дефицит цистатион-β-синтазы и метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), или недостаточным поступлением с питанием витаминов группы В. Поэтому некоторые

исследования докладывают о снижении частоты тромботических осложнений у пациентов с гипергомоцистеинемией, получавших витамины группы В. Снижение риска инсульта, как правило, обнаруживалось в исследованиях, в которых продолжительность лечения превышала 3 года, а снижение концентрации гомоцистеина в плазме было более 20%. Лучшее понимание механизмов, посредством которых гомоцистеин вызывает повреждение сосудов, может позволить выявить более целенаправленную и эффективную терапию для снижения риска инсульта у пациентов с повышенным уровнем гомоцистеина (13).

Приобретенные и наследственные гиперкоагуляционные состояния (тромбофилии) чаще связаны с венозным тромбообразованием, чем с нарушением артериальной проходимости. Из большинства основных факторов гиперкоагуляции наибольший вклад в риск инсульта вносят антифосфолипидные антитела. Почти половина молодых пациентов с криптогенным инсультом имеют антифосфолипидные антитела. Остальные причины гиперкоагуляции встречаются значительно реже. У пациентов с бессимптомным наличием антифосфолипидных антител годовой риск тромбоза составляет от 0% до 3,8% (34).

Качество медицинской профилактики и степень приверженности терапии

Ишемический инсульт стоит рассматривать не только как проблему своевременной диагностики и грамотной компенсации факторов риска развития инсульта, но и как интегральный показатель развития здравоохранения в стране. Согласно данным нашего собственного исследования, из 119 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу 29 (24%) страдали мерцательной аритмией, но 24 из них никогда не принимали антикоагулянтной терапии. При этом все пациенты с мерцательной аритмией в анамнезе имели более 4 баллов по шкале CHA2DS2-VASc. У 31 пациента (26%) был подтвержденный диагноз – сахарный диабет 2-го типа, у 6 пациентов (5%) – дислипидемия. При

этом уровень глюкозы в биохимическом анализе крови, взятом натощак, был повышен у 76 больных (64%), а показатели общего холестерина значительно превышали 5,2 ммоль/л в 54 случаях (45%). Из 31 пациента с установленным до поступления в стационар сахарным диабетом лишь у 2 пациентов (6%) концентрация глюкозы венозной плазмы была в норме. Из 6 пациентов с установленным до поступления в неврологическое отделение диагнозом «нарушение липидного обмена» ни один не принимал рекомендованные статины. В результате устного опроса было выявлено, что только 22 (18%) пациента придерживались полноценной терапии основных заболеваний. К сожалению, качество первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта оставляет желать лучшего. Ответственность здесь в равной степени лежит, как на врачах, так и на пациентах. А низкую приверженность пациентов назначениям и рекомендациям специалистов можно смело рассматривать, как дополнительный и весьма серьезный фактор риска ишемического инсульта (35).

### Краткосрочная и долгосрочная выживаемость пациентов с ишемическим инсультом

Согласно данным литературы, целый ряд национальных исследований последних лет ставили своей задачей проанализировать краткосрочные и долгосрочные исходы пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Немаловажным было также определить потенциальные предикторы или маркеры менее благоприятного прогноза. Ожидаемо, результаты разных исследований имели свои особенности и закономерности. Это может быть объяснено не только различным дизайном исследований, но и социально-медицинскими аспектами разных стран.

Одно из последних исследований, проведенное в Малайзии, проанализировало 432 пациента с первым эпизодом острого нарушения мозгового кровообращения. Показатель выживаемости составил 83,4% на 28



день. Эти данные несколько ниже месячной выживаемости в Сингапуре (88,6%). И заметно ниже датских данных (95,2%). Безусловно, эта разница может объясняться несколькими причинами. В частности, в развитых странах, как Дания, широкая общественность лучше информирована о проблеме инсульта и его симптомах. Пациенты с большей вероятностью обратятся за своевременным стационарным лечением. Кроме того, пациенты будут получать помощь в специализированных отделениях под контролем многопрофильной команды специалистов, что однозначно повлияет на процент выживаемости (36).

По данным крупного исследования, проведенного в Чили (51 300 человек, госпитализированных с первым эпизодом острого нарушения мозгового кровообращения) было зарегистрировано 23 632 смерти (46,2%) за средний срок наблюдения в 3 года. Показатели выживаемости в краткосрочном период составили 88,9% через неделю после инсульта и 81,9% через месяц. В долгосрочном периоде 69,9% и 61,2 через 1 и 3 года соответственно. Основными причинами смерти стали повторные инсульты (37,2%), другие сердечно-сосудистые осложнения (30,5%), онкологические заболевания (7,2%) (37). Эти данные согласуются с результатами датского исследования (Brønnum-Hansen, 2001), которые указывают на пятикратное увеличение риска смерти в периоде от 4 недель до 1 года среди пациентов, перенесших инсульт, и двукратное увеличение в дальнейшем. Несмотря на то, что причиной смерти большинства пациентов становились сердечно-сосудистые осложнения, показатели смертности в результате онкологии, несчастных случаев и суицидов также были повышены (38).

Одним из наиболее очевидных факторов, влияющих на прогноз пациентов с ишемическим инсультом, является подтип инсульта. Еще в 1993 году TOAST исследование выявило закономерности клинических исходов в зависимости от этиологической формы инсульта. Наибольшие показатели летальности были у кардиоэмболического подтипа и инсульта

неустановленной этиологии. Затем располагался инсульт в результате атеросклероза крупных сосудов. Оклюзия мелких сосудов головного мозга реже всего приводила к летальным осложнениям. Стоит отметить, что при оценке годичной выживаемости распределение подтипов было практически идентичным, за исключением того, что инсульт неустановленной этиологии выходил на чистое первое место, обгоняя кардиоэмболические формы (7).

Оценка тяжести инсульта является важной клинической задачей с первых минут госпитализации по поводу острого нарушения мозгового кровообращения для расчета наиболее вероятного прогноза и подбора оптимальной схемы ведения пациента. Для этой цели был разработан целый спектр различных шкал. Наиболее известными и широко-распространенными из них являются шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale - шкала национального института здоровья и инсульта) и Rankin. Шкала NIHSS (таблица 2) позволяет оценить степень неврологического дефицита, шкала Rankin (таблица 3) степень инвалидизации. Обе шкалы обладают доказанной прогностической ценностью с точки зрения оценки выживаемости пациентов (39,40,41).

Таблица 2

#### Шкала NIHSS

Уровень бодрствования	
Ответы на вопросы	0 – 3 балла
Выполнение команд	0 – 2 балла
Движения глазных яблок	0 – 2 балла
Поля зрения	0 – 2 балла
Нарушение функции лицевого нерва	0 – 2 балла
Сила мышц правой руки	0 – 4 балла
Сила мышц левой руки	0 – 4 балла
Сила мышц правой ноги	0 – 4 балла
Сила мышц левой ноги	0 – 4 балла
Атаксия в конечностях	0 – 2 балла
Чувствительность	0 – 2 балла
Афазия	0 – 3 балла
Дизартрия	0 – 2 балла
Агнозия	0 – 2 балла

- 0 — состояние удовлетворительное;
- 3–8 — неврологические нарушения легкой степени;
- 9–12 — неврологические нарушения средней степени;
- 13–15 — тяжелые неврологические нарушения;
- 16–34 — неврологические нарушения крайней степени тяжести.

Таблица 3

### Шкала Rankin

0	Нет симптомов
1	Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: больной способен выполнять все повседневные обязанности.
2	Легкое нарушение жизнедеятельности: неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи.
3	Умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи.
4	Выраженное нарушение жизнедеятельности: неспособен ходить без посторонней помощи, неспособен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи
5	Тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала.

Исследование, проведенное в Сербии и состоявшее из 300 пациентов, впервые перенесших ишемический инсульт, рассмотрело основные факторы сердечно-сосудистого риска, показатели тяжести и размера инфаркта головного мозга и наличие внутрибольничных осложнений с точки зрения их влияние на летальность в течение первого месяца и года после эпизода цереброваскулярной катастрофы. Было установлено, что наибольшее влияние на неблагоприятный клинический исход через 1 месяц оказывают гипертензия, тяжесть инсульта более 11 баллов по шкале NIHSS и любые

внутрибольничные осложнения. В то время, как ранняя физическая активность является маркером благоприятного прогноза. На выживаемость через год оказывали влияние все те же факторы за исключением гипертензии. Помимо этого, серьезный вклад в прогноз пациентов вносил возраст (>70 лет) (42).

В 2012 году учеными из Калькутты было проведено аналогичное исследование. Они проанализировали 32 различных фактора (12 клинических, 3 радиологических, 11 связанных с внутрибольничными осложнениями и 6 анамнестических), потенциально влияющих на смертность в результате острого нарушения мозгового кровообращения. Важно отметить, что в их исследование из 440 испытуемых лишь у 59% пациентов был диагностирован ишемический инсульт головного мозга. Поэтому полученные данные не являются сугубо специфическими для ишемического поражения головного мозга. Основные предикторы плохого прогноза были ассоциированы с характеристиками поражения (размер инфаркта, повышенное внутричерепное давление, тяжелый паралич, низкие баллы по шкале Глазго). Как и в сербском исследовании, возраст был расценен, как важный фактор, предсказывающий худший прогноз у пациентов. Среди осложнений, связанных с пребыванием в больнице после инсульта, неблагоприятный прогноз наблюдался у пациентов с задержкой восстановления сознания, декомпенсацией сердечной недостаточности, острым инфарктом миокарда, аспирационной пневмонией и новым эпизодом фибрилляции предсердий. Более того лихорадка, пролежни, электролитный дисбаланс также были статистически значимыми факторами. Наконец анамнестические данные за перенесенный в прошлом инфаркт миокарда или эпизоды цереброваскулярных нарушений указывали на более плохой прогноз выживаемости (43).

Интересные данные о связи уровня доходов и степени образованности населения и выживаемости в результате инсульта предоставило датское национальное исследование. Информация об образовании и предполагаемом

доходе была доступна для 56 581 гражданина Дании, госпитализированного по поводу инсульта в течение 9,5-летнего периода. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,1 года. В течение всего периода наблюдения наблюдалась связь между доходом и риском смерти после инсульта, которая была на 30% выше для группы пациентов с наиболее низким уровнем доходов. Люди до 65 лет с базовым образованием имели немного более высокий риск смерти, чем люди с высшим образованием. Однако краткосрочный прогноз (смерть в течение 1 месяца) никак не был связан с доходом или образованием (44).

## Глава 2. Характеристика клинического материала и методов исследования

### Исследование

Исследование проводилось с сентября 2017 года по август 2019 года на базе отделения неврологии и отделения реанимации и интенсивной терапии для больных неврологического профиля СПб ГБУЗ «Городской больницы Святого Великомученика Георгия». В состав исследования вошли 190 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Для сбора данных о пациентах использовались различные подходы: живое общение и сбор анамнеза, осмотр и физикальное обследование, дополнительное инструментальное исследование для оценки состава тела с использованием методики биоимпедансометрии и мышечной силы с помощью динамометрии, а также ретроспективный анализ историй болезни с обязательной оценкой всех проведенных за время пребывания в стационаре лабораторных и инструментальных исследований. Конечной точкой исследования был определен день выписки пациента из стационара или дата наступления летального исхода. Для решения поставленных перед работой задач использовались описательные и аналитические методы статистики.

### Пациенты

В ходе исследования были получены данные о 190 пациентах с подтвержденным в результате компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии диагнозом: острое нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (инфаркт мозга - I63 по международной классификации болезней 10-ого пересмотра). В состав исследования не включались пациенты с кровоизлияниями в головной мозг, в том числе больные с геморрагическими трансформациями ишемических

инсультов. Критерием исключения также был неподтвержденный с помощью лучевых методов инсульт, даже несмотря на наличие клинической картины острого нарушения мозгового кровообращения.

В исследование вошли разные по клиническим характеристикам пациенты, что соответствует описанной ранее гетерогенности синдрома острого нарушения мозгового кровообращения. По гендерному признаку наблюдалось следующее распределение: 76 мужчин (40%) и 114 женщин (60%). Несмотря на то, что минимальный зарегистрированный в исследовании возраст был 28 лет, подавляющее большинство больных относились к старшей возрастной группе. Средний возраст составил 74,04 года, медиана 77 лет. Максимальный возраст – 96 лет. Тяжесть ишемического инсульта (в соответствие со шкалой неврологического дефицита – NIHSS) у 88 пациентов (46,3%) была расценена как легкая. 59 больных (31,1%) имели инсульт средней степени тяжести и 43 (22,6%) страдали тяжелым нарушением мозгового кровообращения. Чуть больше половины пациентов (53,3%) имели предыдущий эпизод острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Наиболее распространенным типом ишемического инсульта в данной выборке стал кардиоэмболический – 68 случаев (35,8%). На втором месте расположился атеротромботический подтип – 62 эпизода (32,6%). Значительно реже встречался лакунарный вариант инсульта – 14 случаев (7,4%). В 6 ситуациях (3,2%) инсульт был расценен, как смешанный, так как имелись признаки и атеротромботического, и кардиоэмболического подтипов. В 2 случаях (1,1%) ишемический инсульт был ассоциирован с тяжелыми гемодинамическими нарушениями. К сожалению, у 38 пациентов (20%) подтип ишемического инсульта не был установлен. Все больные получали схожее лечение в соответствие с государственными стандартами оказания специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга. 43 больным (22,6%) была проведена тромболитическая терапия. Летальный исход наблюдался в 76 случаях (40%), а 114 пациентов (60%) были успешно выписаны на амбулаторное лечение. Средняя продолжительность пребывания

исследуемых в стационаре составила 12,73 дней с медианой в 11 дней. Среди причин смерти доминировали непосредственно связанные с ишемическим инсультом - отек и дислокация головного мозга (59,2%). В 27,6% случаев течение постинсультного периода осложнилось тромбоэмболией легочной артерии, в 14,5% - сердечной недостаточностью, в 10,5% развитием сепсиса.

### Исследуемые параметры

Цель данной работы оценить наличие и особенности распределения основных факторов риска инсульта в разных группах пациентов, а также проанализировать их влияние на краткосрочные исходы острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. Для этого при сборе анамнеза у пациентов уточнялась информация о предыдущих инсультах, наличие основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, фибрилляции предсердий). У пациентов, имеющих такой фактор риска, как курение дополнительно уточнялся срок и объем курения, что необходимо для расчета индекса курения (пачка/лет). При осмотре акцент был сделан на выявление внешних признаков атеросклероза (ксантомы, ксантелазмы, вертикальная или диагональная складка на мочке уха, обильный рост волос на ушных раковинах, сенильная дуга по краю радужной оболочки глаза) и измерение антропометрических показателей. По данным роста и веса пациентов рассчитывался индекс массы тела, в зависимости от которого делались выводы о наличии дефицита массы тела, нормального телосложения, избыточного веса или ожирения и его степени. С целью оценки показателей состава тела ряд пациентов дополнительно был проанализирован с помощью методики биоимпедансометрии. Для определения мышечной силы использовался ручной динамометр. Большой объем данных был извлечен из историй болезни пациентов. Это диагностированные коморбидные заболевания (сахарный диабет, дислипидемия, хроническая сердечная недостаточность и ее класс по NYHA, фибрилляция предсердий, хроническая



болезнь почек и ее стадия), биохимические показатели (уровень глюкозы, холестерина, креатинина, общего белка, натрия, калия), показатели клинического анализа крови (уровень эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, абсолютное и относительное число лимфоцитов), данные инструментальных методов исследования (показатель фракции выброса сердца, наличие гипертрофии левого желудочка, наличие дилатации левого предсердия, степень стеноза сонных артерий, наличие пневмонии), результаты оценки неврологического статуса пациентов (значения шкал NIHNS, Barthel, Rivermid, Rankin на момент поступления и выписки), наконец данные патологоанатомического вскрытия умерших пациентов (причины смерти, наличие пневмонии).

## Методы

Индекс курения (пачка/лет) рассчитывался как количество сигарет, выкуриваемых в день, умноженное на стаж курения (в годах), деленное на 20. Индекс массы тела рассчитывался по формуле: вес (в килограммах)/ рост<sup>2</sup> (в метрах<sup>2</sup>). Согласно общепринятым нормам (таблица 4), показатель индекса массы тела 18,5 – 25,0 расценивается как норма. Снижение показателя ниже 18,5 указывает на дефицит массы тела, повышение выше 25,0 на избыточный вес. Ожирению 1 степени соответствует индекс массы тела 30,0 – 35,0, 2 степени 35,0 – 40,0 и 3 степени > 40,0.

Таблица 4

### Интерпретация результатов расчета индекса массы тела

Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	Тип массы тела
< 18,5	Дефицит массы тела
18,5 – 25,0	Нормальная масса тела
25,0 – 30,0	Избыточная масса тела
30,0 – 35,0	Ожирение 1 степени
35,0 – 40,0	Ожирение 2 степени
> 40,0	Ожирение 3 степени

Скорость клубочковой фильтрации была подсчитана по формуле CDK-EPI на основе данных креатинина, пола, возраста и расовой принадлежности (все пациенты в исследование были представителями европеоидной расы). Стадии хронической болезни почек определялись по скорости клубочковой фильтрации (таблица 5). Показатель скорости клубочковой фильтрации более 90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> оценивался как норма (учитывая отсутствие каких-либо жалоб и изменений в анализах мочи у таких пациентов в нашем исследовании), 60-89 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> соответствовал 2 стадии, 30-59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – 3 стадии, 15-29 – 4 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> указывало на терминальную стадию хронической болезни почек, соответствующую почечной недостаточности.

Таблица 5

Стадии хронической болезни почек в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	Стадия хронической болезни почек (ХБП)
> 90	Норма/ 1 стадия
60-89	2 стадия
30-59	3 стадия
15-29	4 стадия
< 15	5 стадия

Биоимпедансометрический анализ для оценки состава тела проводился с помощью аппарата Диамант-АИСТ (Производство - ЗАО Диамант, Россия, Санкт-Петербург). Прибор использует, аналогичную стандартной электрокардиографии, тетраполярную схему. По одному электроду помещается в областях голеностопных и лучезапястных суставов. Электроды соединяются с аппаратом посредством проводов. Также аппарат соединен проводами с персональным компьютером, с помощью которого происходит

управление проведением анализа и вывод результатов. Аппарат подаёт зондирующий ток с частотой 28 и 115 кГц. На основе разницы скорости прохождения тока через разные ткани делается вывод о массе жира в организме человека. Для расчета массы скелетной мускулатуры необходимо использовать формулу: Масса скелетной мускулатуры = безжировая масса (кг)  $\times 0,556$ . Индекс массы скелетной мускулатуры можно рассчитать, как масса скелетной мускулатуры (кг)/ рост<sup>2</sup> (м<sup>2</sup>). Для индекса скелетной мускулатуры существуют пороговые значения, которые позволяют судить о снижении мышечной массы у пациентов. Для мужчин это 7,26 кг/м<sup>2</sup>, для женщин 5,5 кг/м<sup>2</sup> (EWGSOP 1). Мышечная сила у пациентов была проверена с помощью ручного (кистевое) динамометра. Измерение проводилось дважды на каждой из рук. Принимая во внимание неврологический дефицит некоторых пациентов (в частности гемипарезы), учитывались результаты только не пораженных конечностей. Пороговые значения для женщин 16 кг, для мужчин 27 кг (EWGSOP 2). Согласно последним критериям европейской рабочей группы по саркопении среди пожилых людей (EWGSOP 2), для постановки диагноза саркопении необходимо сочетание сниженной мышечной массы и силы (таблица 6). Случаи снижения силы при сохранении мышечной массы могут быть расценены, как пресаркопении.

Таблица 6

#### Критерии саркопении и пресаркопении

Показатель	Пороговые значения	Источник
Мышечная масса	Мужчины – 7,26 кг/м <sup>2</sup> Женщины – 5,5 кг/м <sup>2</sup>	EWGSOP 1
Мышечная сила	Мужчины – 27 кг Женщины – 16 кг	EWGSOP 2

Лабораторные и инструментальные исследования проводились в условиях СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» согласно рутинным алгоритмам в соответствии с современными стандартами.

Статистическая обработка массива данных выполнялась в два этапа. Первый – описательный. Для общей группы из 190 пациентов была определена частота встречаемости и особенности распределения различных качественных и количественных показателей. Для каждого из количественных показателей также были определены минимальное и максимальное значение, среднее значение, медиана, стандартное отклонение и нормальность распределения путем расчета критерия Колмогорова-Смирнова (значение асимптотической значимости больше 0,05 подтверждало нормальность распределения). Отдельно дано описание частоты встречаемости качественных признаков и средние значения, медианы количественных признаков для 3 групп: мужчины/женщины, <75 лет/ >75 лет, погибшие/выжившие.

На втором, аналитическом, этапе был проведен корреляционный анализ всех рассматриваемых переменных. Для расчета корреляции между двумя количественными переменными (как интервальными, так и ранговыми), а также между одной количественной и второй качественной использовался ранговый критерий корреляции Спирмена. При поиске корреляций между двумя номинальными переменными методом выбора была четырехточечная фи корреляция. При проведении сравнительного анализа между выделенными независимыми группами по количественным признакам использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, по качественным признакам критерий Хи-квадрат. В обоих случаях значение Р менее 0,05 подтверждало статистически достоверную разницу между группами. При анализе краткосрочной выживаемости пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, были построены кривые Каплана-Майера. Для превращения количественных переменных, которые не могут использоваться в анализе Каплана-Майера, в дихотомические был проведен ROC-анализ. В некоторых случаях количественные переменные были также разбиты на 2 группы (превращены в качественные) по принципу превышения/нет нормы. В частности, лабораторные показатели крови. За норму в данном случае было принято установленное лабораторией значение. Для определения факторов,

достоверно влияющих на значение выживаемости пациентов, проводился расчет критериев Log-ранк и Бреслоу (Р менее 0,05 указывало на статистическую значимость).

Статистические подсчеты и построение графиков проводилось с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 19.

## Глава 3. Результаты собственного исследования

### Эпидемиологические показатели специализированного неврологического отделения крупного многопрофильного стационара города Санкт-Петербурга

В течение 2018 года на отделение неврологии СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» специализированное лечение по поводу острого нарушения мозгового кровообращения получало 866 человек. Из них 687 пациентов имели ишемический инсульт, 138 транзиторную ишемическую атаку, 38 пациентов нетравматическое кровоизлияние в головной мозг, 3 пациента субарахноидальное кровоотечение. Таким образом, ишемические формы инсульта в значительной степени преобладали над геморрагическими (95,2% против 4,8%). 198 случаев (22,9%) привели к летальному исходу. Среди них было зарегистрировано 177 смертей после ишемического инсульта и 19 летальных исходов после нетравматических геморрагических поражений головного мозга. Показатель летальности для ишемического подтипа инсульта составил 21,4%. Аналогичный показатель для геморрагических инсультов был заметно выше - 46,3%. Среди погибших превалировал женский пол (148 женщин (74,7%) против 68 мужчин (25,3%). В структуре летальных случаев большинство пациентов представляло возрастную группу старше 70 лет (175 человек (88,5%)). В возрастной группе 60 – 69 лет было зарегистрировано 15 смертельных эпизодов (7,5%). Еще 7 человек (3,5%) умерли от острого нарушения мозгового кровообращения в возрасте 50 – 59 лет и 1 пациент (0,5%) в возрасте 40-49 лет. 97% пациентов поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии для больных неврологического профиля в рамках терапевтического окна. 38 пациентам была проведена тромболитическая терапия, что составило 6% больных, доставленных в рамках терапевтического окна после развития острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. У 3 пациентов

(7,9%) наблюдалась геморрагическая трансформация ишемического инсульта на фоне проведенной тромболитической терапии.

### Основные факторы риска ишемического инсульта

Исследуемая группа состояла из 190 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Один из основных этиопатогенетических факторов развития ишемического инсульта - фибрилляция предсердий, встречалась в 78 случаях (41,4%). Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных сосудов, подтвержденное по данным доплеровского ультразвукового исследования, наблюдалось в 73,6% случаев. Однако гемодинамически значимое сужение просвета сонных артерий было определено лишь в 8 случаях из 91 (8,8%). Среднее значение стеноза сонных артерий составило  $28,19 \pm 23,71\%$ , медиана 25%. У 36,3% пациентов поражение брахиоцефальных сосудов сочеталось с тромбогенным нарушением ритма сердца. Большой процент пациентов (78,6%) имел такой независимый фактор риска ишемического инсульта, как хроническая сердечная недостаточность. Среди всех пациентов с диагностированной сердечной недостаточностью у 75% была установлена 2 степень по NYHA, однако в 22 случаях наблюдалась сердечная недостаточность 3 степени и у 1 пациента 4 степени (11,6% и 0,5% среди всех исследуемых пациентов). По данным эхокардиографического исследования сердца, гипертрофия левого желудочка встречалась в 47,7% случаев, дилатация левого предсердия в 37,6%. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7

#### Частота встречаемости основных факторов риска ишемического инсульта

Основные факторы риска	Процент
Фибрилляция предсердий	41,1 %
Атеросклероз брахиоцефальных сосудов	73,6 %
Сахарный диабет	27,9 %
Дислипидемия	7,9 %

Повышенная глюкоза	71,6 %
Повышенный холестерин	43,2 %
Ожирение	64,9 %
Курение	32,1 %

Метаболические заболевания, строго ассоциированные с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, сахарный диабет и дислипидемия характеризовались меньшей частотой встречаемости. 53 пациента имели сахарный диабет (27,9%) и лишь 15 (7,9%) дислипидемию. Стоит отметить, что эти данные не совпадали с результатами лабораторных исследований. Повышенный уровень глюкозы отмечался в 136 случаях (71,6%), а холестерина в 82 (43,2%). Еще один важный фактор риска сосудистых заболеваний – курение, встречалось у 32,0% пациентов. Среднее значение индекса курения (пачка/лет) для курящих пациентов составило  $36,80 \pm 18,28$ , медиана 40. Среди других заболеваний, на себя обращает внимание большая распространенность хронической болезни почек, которая определяется снижением скорости клубочковой фильтрации. Минимальное значение скорости клубочковой фильтрации было 5 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, среднее значение  $46,23 \pm 20,54$ , медиана 47,50. Скорость клубочковой фильтрации больше 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> встречалась лишь у 25% больных. Хроническая болезнь почек 3 стадии наблюдалась у 54,2% пациентов, 4 стадии у 13,3%, 5 стадии в 7,5%.

Среди 77 пациентов, у которых были доступны антропометрические данные и был возможен расчет индекса массы тела, у 6 пациентов (7,8%) наблюдался дефицит массы тела, 21 пациент (27,3%) имел нормальную массу тела, приблизительно такое же количество больных (22 пациента – 28,6%) имели избыточный вес. 28 пациентов (36,4%) имели индекс массы тела, соответствующий различным степеням ожирения. Ожирение 1 степени – 22 пациента (28,6%), 2 степени – 5 человек (6,5%) и ожирение 3 степени наблюдалось в 1 случае (1,3%). Среднее значение индекса массы тела составило  $27,05 \pm 4,85$ , медиана 27,34. У 48 человек посредством биоимпедансометрии был оценена мышечная масса. Только 4 пациента (8,3%)



имели индекс массы скелетной мускулатуры ниже порогового значения (все мужчины). У 2 из них снижение мышечной массы сочеталось со сниженной мышечной силой, и им мог быть установлен диагноз саркопении. В то же время изолированное снижение показателя мышечной силы отмечалось у 20 пациентов из 48 (41,6%). Эти больные могут быть расценены, как пациенты с пресаркопенией.

Минимальные, максимальные, средние значения, а также показатель стандартного отклонения и медианы для лабораторных показателей крови представлены в таблице 8.

Таблица 8

#### Лабораторные показатели крови

Показатель	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана
Глюкоза	3,89	18,80	6,94	2,45	6,50
Холестерин	1,75	11,13	4,79	1,58	4,86
Общий белок	48	89	67,19	7,60	68
Креатинин	51	834	146,71	114,85	109
Натрий	130	236	141,53	10,54	140
Калий	2,7	7,5	4,32	0,70	4,25
Лейкоциты	1,42	28,57	9,96	4,67	8,76
Лимфоциты (%)	0	78,6	16,22	11,19	13,70
Лимфоциты (абс)	0	3,88	1,34	0,65	1,26
Эритроциты	1,54	6,72	4,55	0,82	4,61
Гемоглобин	56	211	134,67	25,13	135
Тромбоциты	69	458	229,39	81,39	216

Для оценки тяжести состояния при поступлении для всех пациентов были определены значения специальных шкал (NIHNS, Barthel, Rivermid, Rankin). Данные шкал приведены в таблице 9.

Таблица 9

## Значения шкал NIHHS, Barthel, Rivermid, Rankin

Шкала	Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана
NIHHS	9,42	5,84	8
Barthel	40,05	31,40	40
Rivermid	3,53	3,96	2
Rankin	2,15	1,34	2

Несмотря на проводимое лечение, 40 % случаев из данной выборки закончились летальным исходом. Лидирующей причиной смерти стал синдром дислокации головного мозга. Он наблюдался в 59,2 % случаев. Однако изолировано данное осложнение встречалось относительно редко, лишь в 17,1 % случаев. Второй по популярности причиной смерти стала тромбоэмболия ветвей легочной артерии. Она наблюдалась у 21 пациента из 76 (27,6 %). При этом в 12 случаях тромбоэмболия была единственной установленной на патологоанатомическом вскрытии причиной смерти. У 11 больных (14,5 %) в постинсультном периоде развилась тяжелая сердечная недостаточность, у 8 больных (10,5 %) септическое состояние. Практически у половины больных (47,3 %) в патологоанатомическом заключении в качестве причины смерти значилась пневмония. Стоит отметить, что чаще всего пневмония наблюдалась в сочетании с другими состояниями, которые могли привести к смерти пациента. Но в 4 случаях (5,3 %) обширное воспаление легочной ткани стало единственной возможной причиной смерти. При этом во время аутопсий признаки пневмонии были обнаружены практически у всех погибших пациентов (71 больной - 96 %), рентгенологическое же описание очага воспаления в легких имелось только у 31 пациента (40,8 %).

## Сравнительный анализ

## Мужчины и женщины

При разделении выборки на 2 группы по половому принципу выявляется ряд особенностей. В первую очередь относительно большая разница в

возрасте между группами (рисунок 1). Средний возраст женщин составил 77,24 года, медиана 79 лет. Для мужчин аналогичные показатели равняются 69,25 и 70 лет ( $P=0,000$  при расчете критерия Манна-Уитни (здесь и далее для количественных переменных)). Среди всех факторов риска (таблица 10) наибольшие отличия между группами наблюдались относительно курения. Ровно 50% мужчин и лишь 15,9% женщин отмечали у себя наличие такой вредной привычки, как курение ( $P=0,003$  при расчете критерия Хи-квадрат (здесь и далее для качественных переменных)). При расчете показателя пачка/лет среднее значение для курящих женщин составило 33,75, медиана 35. Среднее значение этого же показателя для мужчин 38,00, медиана 40 (однако в данном случае показатель  $P>0,05$ ).

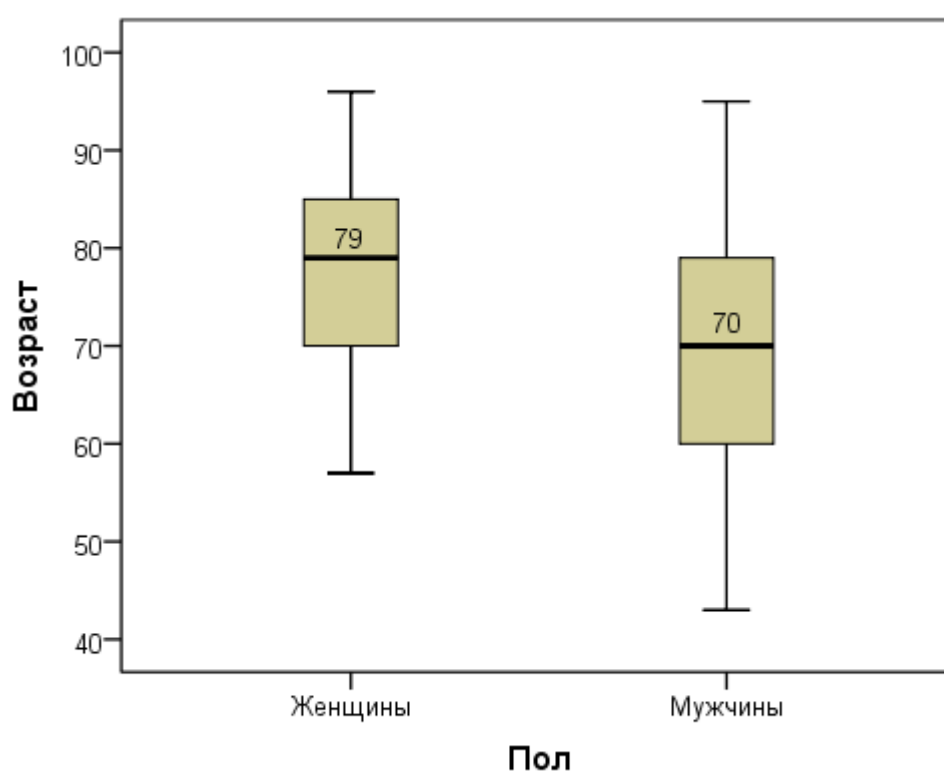


Рисунок 1 – Сравнение возрастных показателей пациентов разных полов

Частота встречаемости основных факторов риска ишемического инсульта у мужчин и женщин

Фактор риска	Мужчины	Женщины	P
Фибрилляция предсердий	35,5 %	44,7 %	>0,05
Атеросклероз брахиоцефальных сосудов	78,4 %	70,4 %	>0,05
Сахарный диабет	21,0 %	32,4 %	>0,05
Дислипидемия	9,2 %	7,0 %	>0,05
Повышенная глюкоза	65,8 %	75,4 %	>0,05
Повышенный холестерин	40,8 %	44,7 %	>0,05
Ожирение	62,5 %	66,7 %	>0,05
Курение	50,0 %	15,9 %	0,003

Среди всех лабораторных показателей единственное статистически значимое ( $P=0,000$ ) различие было выявлено для креатинина. Среднее значение для мужчин 192 (медиана 115), для женщин 117 (медиана 103). При ультразвуковом обследовании сердца у женщин значительно чаще выявлялась дилатация левого предсердия. Женщины – 48,0% случаев; мужчины – 21,2% ( $P=0,013$ ). При оценке состава тела результаты оказались двоякими. Снижение мышечной массы ниже порогового значения наблюдалось только у мужчин, 21% против 0% ( $P=0,010$ ), но при этом снижение мышечной силы превалировало у женщин, 55,2% против 21,1% ( $P=0,019$ ). Также необходимо отметить, что показатели некоторых неврологических шкал у женщин были хуже. Среднее значение (медиана) по Barthel: для женщин – 34,91 (30); для мужчин – 47,76 (50) ( $P=0,005$ ). По Rivermid: для женщин – 2,77 (1); для мужчин – 4,66 (3) ( $P=0,001$ ). По шкалам NIHHS и Rankin средние показатели женщин также были хуже, но не была достигнута статистически достоверная разница.

## Возрастные группы младше и старше 75 лет

При выявлении отличий в структуре ишемических инсультов пациентов разных возрастных групп необходимо отметить преобладание кардиоэмболического подтипа у пациентов старше 75 лет. 53 из 103 пациентов старше 75 лет (51,4%) и только 15 из 87 (17,2%) имели данный этиопатогенетический вариант инсульта ( $P=0,000$ ). При этом у более молодых пациентов чаще был указан неустановленный подтип ишемического инсульта (28,7% против 12,6%). В структуре тяжести инсульта также выявляется определенная закономерность. Тяжелый неврологический дефицит отмечался у 29,1% пациентов старше 75 лет и лишь у 14,9% больных моложе этой возрастной отметки ( $P=0,010$ ).

Среди основных факторов риска (таблица 11) у пациентов старше 75 лет значительно чаще отмечалась фибрилляция предсердий (56,3% против 23,0%,  $P=0,000$ ) (рисунок 2). Курение, наоборот, преобладало в группе до 75 лет (48,8% против 11,4%,  $P=0,000$ ). Дислипидемия также чаще значилась в диагнозе пациентов моложе 75 лет (12,6% против 3,9%,  $P=0,000$ ).

Таблица 11

Частота встречаемости основных факторов риска ишемического инсульта у пациентов младше и старше 75 лет

Фактор риска	Младше 75 лет	Старше 75 лет	P
Фибрилляция предсердий	23,0 %	56,3 %	0,000
Атеросклероз брахиоцефальных сосудов	75,0 %	72,5 %	>0,05
Сахарный диабет	28,7 %	27,2 %	>0,05
Дислипидемия	12,6 %	3,9 %	0,026
Повышенная глюкоза	66,7 %	75,7 %	>0,05
Повышенный холестерин	52,8 %	34,9 %	>0,05
Ожирение	66,7 %	63,2 %	>0,05
Курение	48,8 %	11,4 %	0,000

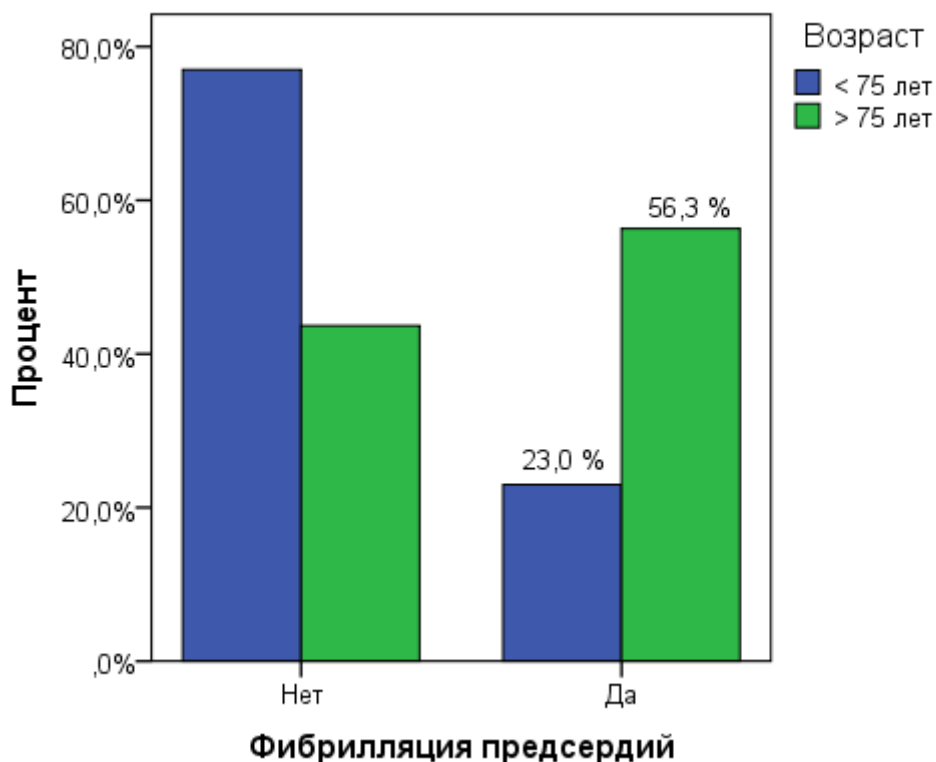


Рисунок 2 – Встречаемость фибрилляции предсердий у пациентов разных возрастных групп

Ожидаемо, состояние сердечно-сосудистой системы и почек было хуже у пациентов более старшей возрастной группы. Так, 78,6% пациентов >75 лет имели хроническую сердечную недостаточность 2-3 степени по NYHA. Среди пациентов <75 лет меньше половины (49,4%) страдали сердечной недостаточностью 2-3 степени ( $P=0,000$ ). Среднее значение фракции выброса у более молодых пациентов было 60,14, медиана 62,75. У пациентов более пожилого возраста среднее значение 57,63, медиана 60,10 ( $P=0,036$ ). Дилатация левого предсердия была выявлена при эхокардиографическом исследовании у 48,9% больных >75 лет и лишь у 22,2% пациентов <75 ( $P=0,012$ ). Среднее значение (медиана) скорости клубочковой фильтрации было 52 (56) у более молодых пациентов и 41 (43) у пациентов старше 75 лет ( $P=0,003$ ). Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (соответственно хроническая болезнь почек 3 стадии и более) отмечалось у 58,8% пациентов <75 лет и у 86,9% пациентов >75 лет ( $P=0,002$ ).

Единственный лабораторный показатель, достоверно отличающий в двух группах, был уровень тромбоцитов. Среднее значение 247,7, медиана 238 у пациентов до 75 лет против 215,86 и 210 у больных старше 75 лет ( $P=0,022$ ).

Относительно показателей неврологических шкал в данном случае наблюдалось полное доминирование возрастной группы старше 75 лет. Их показатели были достоверно хуже по всем 4 шкалам. Среднее значение (медиана) по NIHSS: >75 лет – 10,70 (10); <75 лет – 7,90 (7) ( $P=0,002$ ). По Barthel: >75 лет – 28,59 (30); <75 лет – 53,62 (60) ( $P=0,000$ ). По Rivermid: >75 лет – 2,28 (1); <75 лет – 5,00 (4) ( $P=0,000$ ). По Rankin: >75 лет – 4,18 (4); <75 лет – 3,64 (4) ( $P=0,000$ ).

Учитывая все вышеперечисленные отличия, вполне закономерно, что исходы у более пожилой группы пациентов были хуже (рисунок 3). Среди 103 пациентов в возрасте более 75 лет в нашем исследовании погибли 50 человек (48,5%). Среди больных с ишемическим инсультом до 75 лет летальные исходы наблюдались в 29,9% случаев ( $P=0,009$ ). Стоит отметить, что данные цифры не отражают показатели смертности больных от ишемического инсульта в данных возрастных группах, они лишь показывают различие в частоте наступления неблагоприятных исходов у пациентов разного возраста.

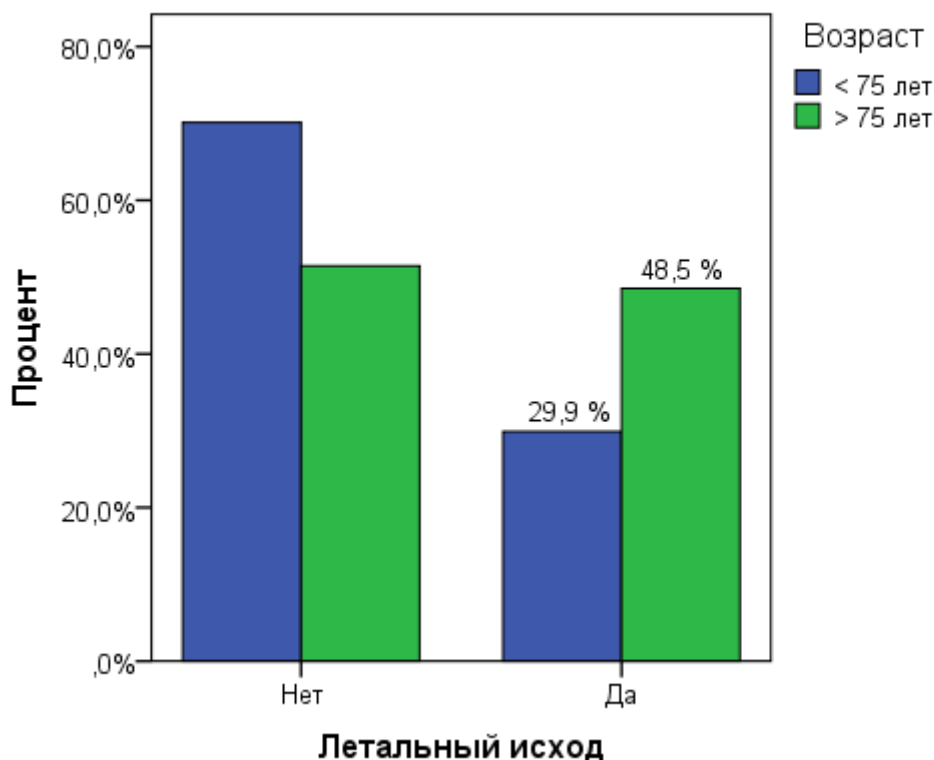


Рисунок 3 – Показатель летальности у пациентов разных возрастных групп.

#### Выжившие и погибшие пациенты

При сравнении статистических показателей выживших и погибших пациентов сразу определяется выраженная разница в возрасте ( $P=0,000$ ). Средний возраст выживших пациентов 71,09 лет, медиана – 71, 50. Аналогичные показатели для погибших больных равняются 78,47 и 79,50. Необходимо отметить, что в данной выборке не было каких-либо различий по полу в группах погибших и выживших пациентов. Но, как отмечено выше, средний возраст и медиана возраста у женщин были значительно больше.

Кардиоэмболический подтип ишемического инсульта наблюдался чуть более, чем у половины погибших пациентов (52,6%) и приблизительно у четверти выживших пациентов (24,6%) ( $P=0,000$ ).

Среди факторов риска (таблица 12) у погибших пациентов преобладало наличие фибрилляции предсердий (60,5% против 28,1%,  $P=0,000$ ) и сахарного



диабета (38,1% против 21,0%,  $P=0,010$ ), при этом частота диагностированных дислипидемий была выше в группе выживших пациентов (12,3% против 1,3%,  $P=0,006$ ). Ожидаемо, пациенты с летальным исходом чаще имели 3-4 степени хронической сердечной недостаточности по NYHA (19,7% против 7,0%,  $P=0,000$ ) и 4-5 стадии хронической болезни почек (31,9% против 4,2%,  $P=0,000$ ). При проведении эхокардиографического исследования у таких пациентов чаще обнаруживалась дилатация левого предсердия (47,4% против 29,8%) и среднее значение (медиана) фракции выброса были несколько ниже, чем у пациентов, успешно выписанных на амбулаторное лечение (55,61% (59,25%) против 61,19% (62,60%),  $P=0,001$ ). Эти находки сочетаются с большей частотой встречаемости фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности у погибших пациентов.

Таблица 12

Частота встречаемости основных факторов риска ишемического инсульта у  
выживших и погибших пациентов

Фактор риска	Выжившие	Погибшие	P
Фибрилляция предсердий	28,1 %	60,5 %	0,000
Атеросклероз брахиоцефальных сосудов	75,6 %	72,0 %	>0,05
Сахарный диабет	21,0 %	38,1 %	0,010
Дислипидемия	12,3 %	1,3 %	0,006
Повышенная глюкоза	61,4 %	86,8 %	0,000
Повышенный холестерин	48,2 %	35,5 %	>0,05

Большинство лабораторных показателей были значительно хуже у погибших пациентов. Исключением стал уровень холестерина, который достоверно ниже в группе погибших пациентов. Данные представлены в таблице 13 и рисунках 4 и 5.

Различия лабораторных показателей выживших и погибших пациентов

Показатель	Выжившие		Погибшие		P
	Среднее значение	Медиана	Среднее значение	Медиана	
Глюкоза	6,49	5,90	7,61	7,06	0,000
Холестерин	5,12	5,09	4,31	4,49	0,003
Креатинин	102,46	103	176,21	119,5	0,000
СКФ	57,10	56,5	38,99	41,0	0,000
Лейкоциты	7,39	7,72	11,66	10,43	0,000
Лимфоциты (%)	23,8	23,0	12,31	10,15	0,000
Лимфоциты (абс)	1,67	1,54	1,16	1,14	0,000

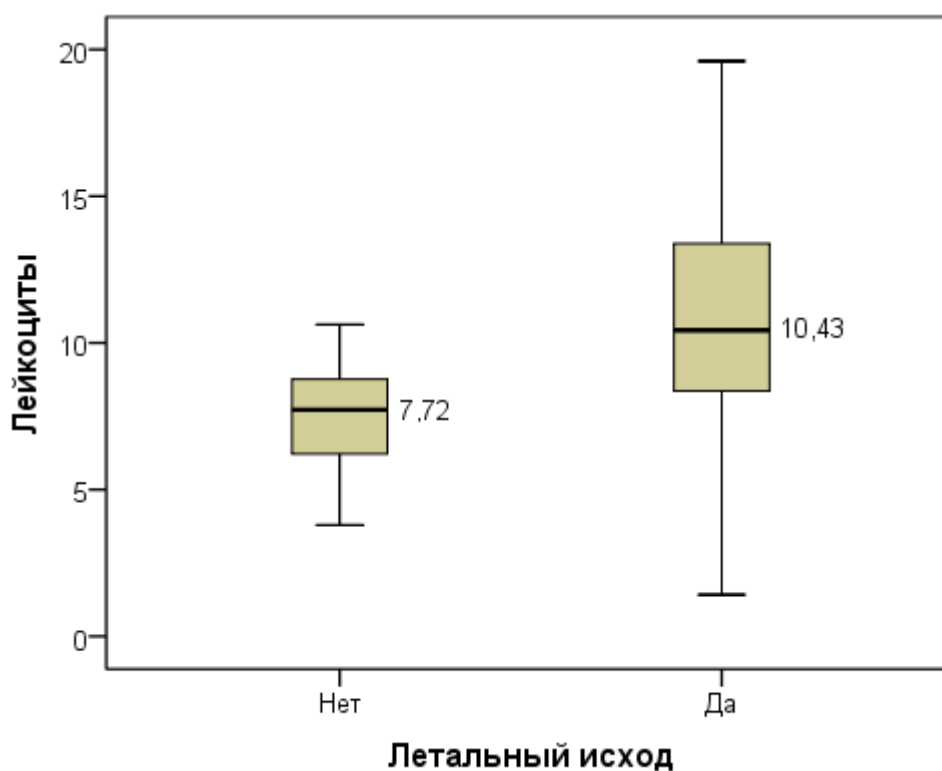


Рисунок 4 – Сравнение уровня лейкоцитов у погибших и выживших пациентов

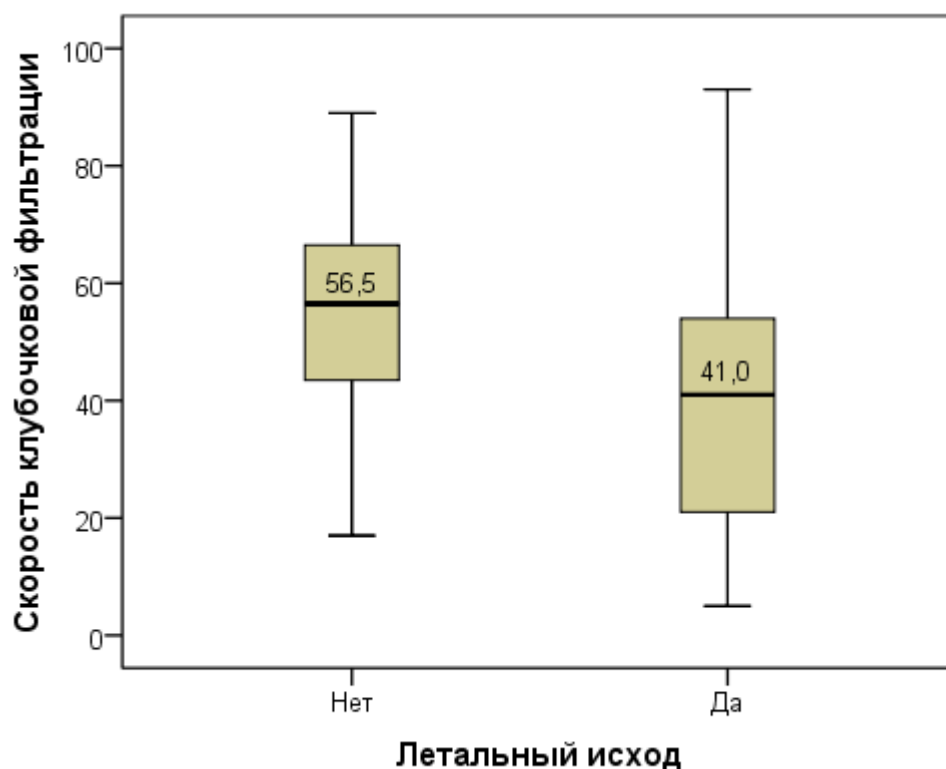


Рисунок 5 – Сравнение скорости клубочковой фильтрации у погибших и выживших пациентов

Все неврологические шкалы продемонстрировали более плохие показатели у пациентов с летальным исходом. Среднее значение (медиана) по NINHS: выжившие – 7,16 (6); погибшие – 12,80 (14) ( $P=0,000$ ). По Barthel: выжившие – 54,47 (60); погибшие – 18,42 (12,5) ( $P=0,000$ ). По Rivermid: выжившие – 4,91 (4); погибшие – 1,45 (1) ( $P=0,000$ ). По Rankin: выжившие – 3,60 (4); погибшие – 4,45 (5) ( $P=0,000$ ).

### Корреляционный анализ

При поиске корреляции возраста пациентов с тяжестью ишемического инсульта, оцененной по шкале неврологического дефицита NINHS, отмечалась слабая, но статистически достоверная прямая зависимость, коэффициент корреляции = 0,270;  $P=0,000$  (здесь и далее при поиске корреляций между двумя количественными переменными или одной количественной и одной качественной использовался критерий корреляции

Спирмена). Среди факторов риска: фибрилляция предсердий имела положительную корреляцию с возрастом (0,376;  $P=0,000$ ), а курение, наоборот, отрицательную взаимосвязь (-0,464;  $P=0,000$ ). Также с увеличением возраста пациентов наблюдалось увеличение частоты встречаемости и тяжести хронической сердечной недостаточности (0,345;  $P=0,000$ ) и хронической болезни почек (0,325;  $P=0,000$ ). Наконец, была определена положительная взаимосвязь между возрастом и дилатацией левого предсердия (0,364;  $P=0,001$ ) и снижением мышечной силы (0,363;  $P=0,011$ ). Помимо возраста, единственные корреляционные зависимости тяжести инсульта были установлены с фибрилляцией предсердий (0,317;  $P=0,000$ ) и, во многом ассоциированной с фибрилляцией, дилатацией левого предсердия (0,331;  $P=0,000$ ). Основные обнаруженные корреляции относительно пола пациентов касались состава тела (здесь и далее при поиске корреляций между двумя качественными переменными использовался метод четырехточечной Фи-корреляции). Так, для мужчин было больше характерно снижение индекса массы скелетной мускулатуры (0,389;  $P=0,000$ ), а для женщин снижение мышечной силы (0,393;  $P=0,000$ ). Также продолжительность и объем курения, оцененные с помощью индекса пачка/лет, имели положительную корреляцию с мужским полом (0,342;  $P=0,009$ ).

Ожидаемо, фибрилляция предсердий часто сочеталась с дилатацией левого предсердия (0,543;  $P=0,000$ ). Также фибрилляция предсердий находилась в прямой взаимосвязи с другими признаками скомпрометированной сердечной функции: наличием сердечной недостаточности (0,346;  $P=0,000$ ) и сниженной фракцией выброса (0,442;  $P=0,000$ ). Как указано выше, курение имело отрицательную корреляцию с возрастом и положительную корреляцию с мужским полом. Также прямая взаимосвязь наблюдалась со сниженной мышечной массой (0,297;  $P=0,040$ ), а обратная с хронической сердечной недостаточностью (-0,330;  $P=0,003$ ) и дилатацией левого предсердия (-0,355;  $P=0,014$ ). Индекс массы тела положительно коррелировал с индексом массы скелетной мускулатуры (0,733;

$P=0,000$ ) и показателем общего белка ( $0,415$ ;  $P=0,003$ ). При оценке показателя стеноза брахиоцефальных сосудов, отражающего распространенность и тяжесть атеросклероза сосудов шеи, не было выявлено каких-либо значимых корреляций. Указанный в истории болезни диагноз сахарный диабет имел положительную корреляцию лишь с уровнем глюкозы в крови ( $0,783$ ;  $P=0,000$ ), а дислипидемия, соответственно, с повышенным холестерином ( $0,858$ ;  $P=0,000$ ). Таким образом, в нашем исследовании не было выявлено ни одной корреляции между основными факторами риска ишемического инсульта (фибрилляция предсердий, атеросклероз брахиоцефальных сосудов, курение, ожирение, сахарный диабет, дислипидемия).

Среди лабораторных показателей уровень холестерина имел корреляцию со значением общего белка ( $0,411$ ;  $P=0,000$ ), а также с показателями красной крови: эритроциты ( $0,266$ ;  $P=0,003$ ) и гемоглобин ( $0,324$ ;  $P=0,000$ ). В свою очередь общий белок находился в прямой взаимосвязи с уровнем эритроцитов ( $0,374$ ;  $P=0,000$ ) и гемоглобина ( $0,321$ ;  $P=0,000$ ). Уровень калия в плазме крови показал слабую корреляцию с показателями сниженной почечной функции: креатинин ( $0,270$ ;  $P=0,003$ ) и скорость клубочковой фильтрации ( $-0,286$ ;  $P=0,002$ ). Интересная корреляция была обнаружена между гемоглобином и индексом массы скелетной мускулатуры ( $0,403$ ;  $P=0,004$ ). Также было обнаружено, что при повышении данного индекса чаще встречался атеротромботический подтип инсульта по сравнению с кардиоэмболическим ( $0,426$ ;  $P=0,033$ ), чаще наблюдалось ожирение ( $0,512$ ;  $P=0,000$ ), но реже была снижена мышечная сила ( $-0,361$ ;  $P=0,012$ ). Стоит обратить внимание на выявленную корреляцию между показателями белой крови (лейкоциты, относительное и абсолютное значение лимфоцитов) и наступлением смерти. Так, летальный исход был ассоциирован с повышением уровня лейкоцитов ( $0,450$ ;  $P=0,000$ ) и со снижением относительного ( $-0,490$ ;  $P=0,000$ ) и абсолютного числа ( $-0,374$ ;  $P=0,000$ ) лимфоцитов. Смертельные исходы также чаще наблюдались при снижении скорости клубочковой фильтрацией ( $-0,434$ ;  $P=0,000$ ). Остальные

лабораторные показатели не показали статистически значимых корреляционных связей.

### Анализ выживаемости

Определение факторов, достоверно влияющих на краткосрочную выживаемость пациентов, проводилось при помощи построения кривых Каплана-Майера. Временной промежуток наблюдения составил 0-42 дня (среднее значение 12,72, медиана 11), то есть количество дней пребывания пациента в стационаре, от момента поступления до выписки или смерти. Метод Каплана-Майера великолепно проходит для оценки вклада качественных переменных на наступление какого-либо исхода, в нашем случае смерти пациентов. Для определения влияния количественных факторов они должны быть превращены в бинарные. В нашем исследовании мы использовали ROC-анализ для поиска пороговых значений количественных критериев. В некоторых случаях, например, при оценке вклада лабораторных данных проводился двойной анализ. В первом случае в качестве порогового значения количественной переменной, разделяющей его на качественную, использовалась установленная лабораторией норма, во втором случае значение, полученное в результате ROC-анализа.

Безусловным фактором риска, достоверно снижающим показатель выживаемости пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, стало значение тяжести инсульта (легкий 1-7 баллов NINHS, средней тяжести – 8-14 баллов NINHS, тяжелый 15-42 балла NINHS) ( $P=0,000$ ) (рисунок 6). В нашем исследовании, пол, возраст пациентов, подтип ишемического инсульта, а также перенесенный инсульт в анамнезе не влияли на показатель выживаемости. Среди факторов риска, к сожалению, невозможно было оценить влияние курения, ожирения, состава тела и дислипидемии в связи малым количеством исследуемых. Фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз брахиоцефальных сосудов не показали статистически значимого

влияния. Как и выявленные при эхокардиографическом исследовании гипертрофия левого желудочка и дилатация левого предсердия. Единственными факторами риска, достоверно влияющими на увеличение показателя смертности пациентов в краткосрочном периоде, оказались хроническая болезнь почек ( $P=0,007$ ) (рисунок 7) и диагностированный сахарный диабет ( $P=0,009$ ) (рисунок 8).

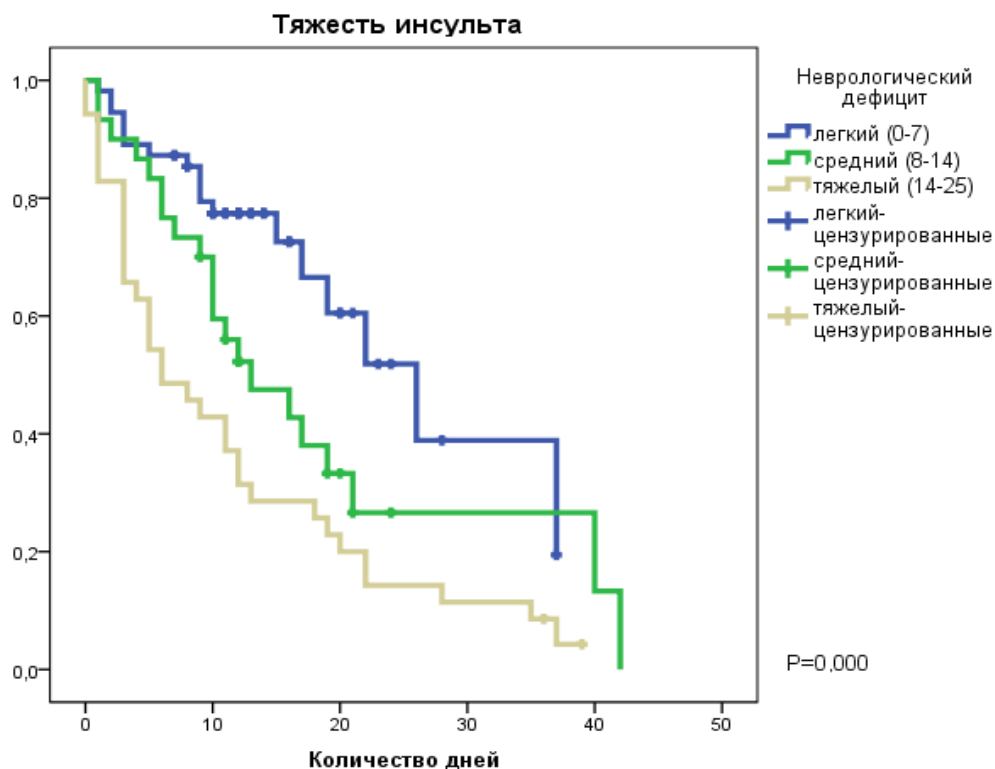


Рисунок 6 – Показатель выживаемости у пациентов с разной степенью тяжести ишемического инсульта

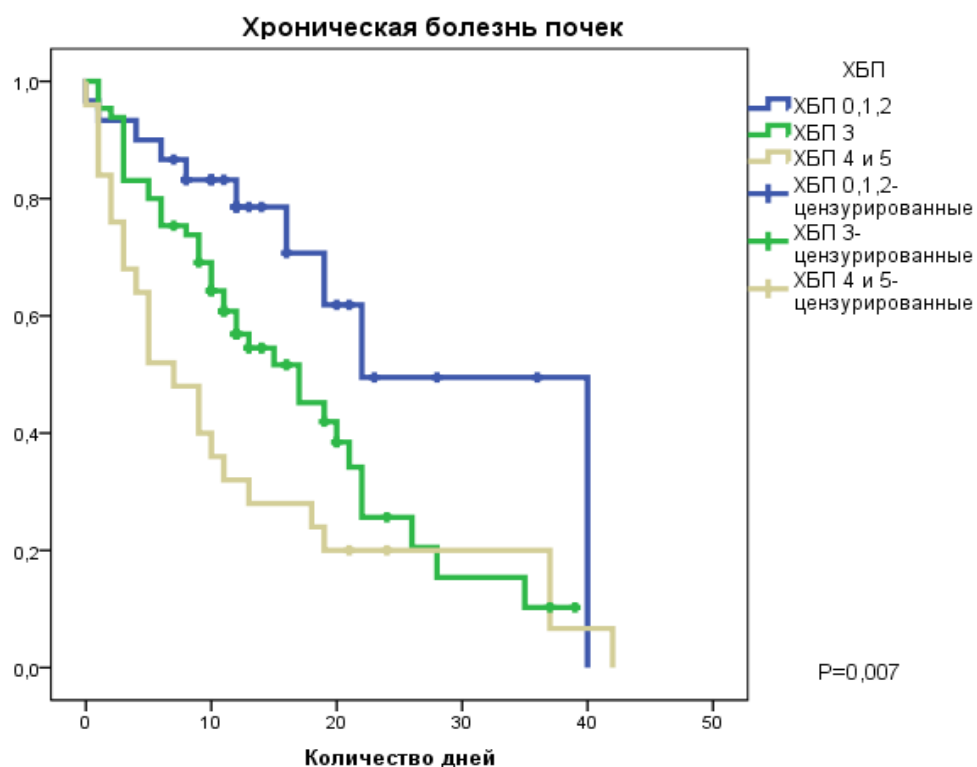


Рисунок 7 – Показатель выживаемости у пациентов с разной тяжестью хронической болезни почек

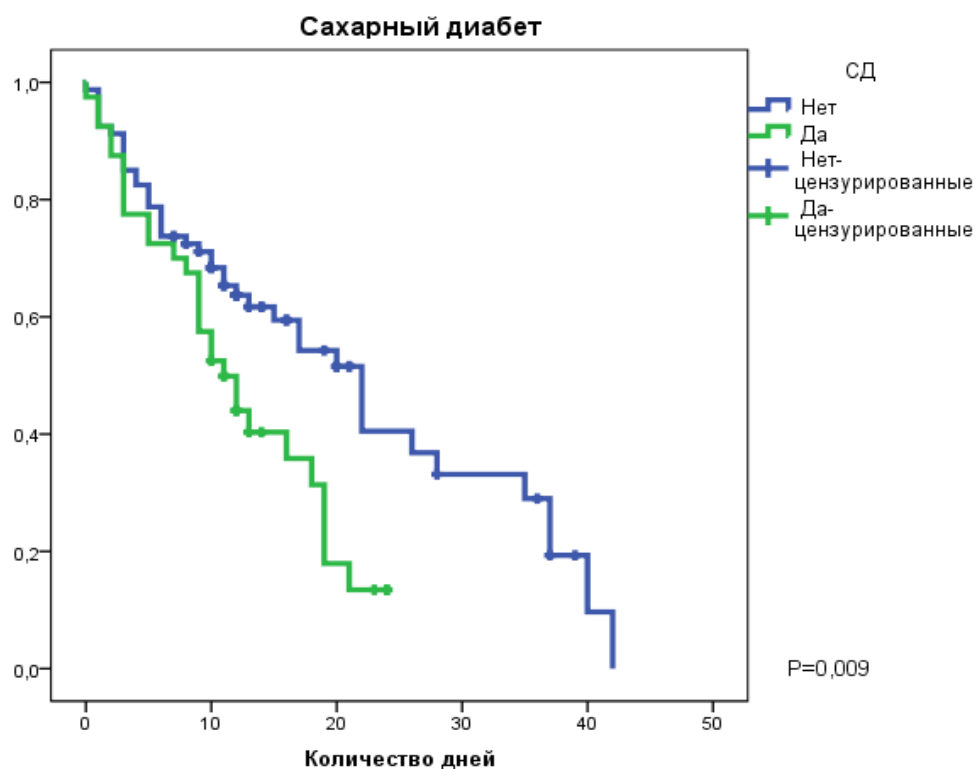


Рисунок 8 – Показатель выживаемости у пациентов с сахарным диабетом или без него



По сравнению с достаточно ограниченным прогностическим значением факторов риска на краткосрочную выживаемость пациентов, большинство лабораторных показателей показали весьма весомый вклад. В большинстве случаев определенное пороговое ROC значение имело большую статистическую значимость при построении кривой Каплана-Майера, чем базовые лабораторные значения нормы. Количественные лабораторные переменные и их влияние на выживаемость пациентов представлены в таблице 14 и рисунках 9-12.

Таблица 14

Влияние лабораторных показателей на краткосрочную выживаемость

Количественная переменная	Пороговое значение бинарной переменной	Влияние на краткосрочную выживаемость	P
Глюкоза	Норма – 5,5	+ (>5,5)	0,018
	ROC – 6,0	+ (>6,0)	0,014
Холестерин	Норма – 5,13	-	0,641
	ROC – 3,89	+ (<3,89)	0,017
Общий белок	Норма – 65	-	0,129
	ROC – 64,5	-	0,129
Креатинин	Норма – 115	+ (>115)	0,016
	ROC – 106	+ (>106)	0,004
Натрий	Норма – 145	+ (>145)	0,002
	ROC – 141,5	+ (>141,5)	0,010
Калий	Норма – 5,1	+ (>5,1)	0,000
	ROC – 4,45	+ (>4,45)	0,031
Лимфоциты %	Норма – 20	+ (<20)	0,000
	ROC – 21,65	+ (<21,65)	0,000
Лимфоциты абс.	Норма – 0,8	+ (<0,8)	0,007
	ROC – 1,48	+ (<1,48)	0,005
Лейкоциты	Норма – 10	+ (>10)	0,003
	ROC – 8,1	+ (>8,1)	0,000
Тромбоциты	Норма – 180	+ (<180)	0,004
	ROC – 190,5	+ (<190,5)	0,001
Эритроциты	Норма – 3,5	-	0,884
	ROC – 3,92	-	0,309
Гемоглобин	Норма – 120	-	0,645
	ROC – 118,5	-	0,490

Также такие показатели как скорость клубочковой фильтрации  $<55$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (P=0,05) и фракция выброса  $<59,8$  % (P=0,003) негативно влияли на показатель выживаемости пациентов в ближайшем постинсультном периоде. Данные представлены в таблице 15 и рисунках 13,14.

Наконец, абсолютно все прогностические шкалы показали свою состоятельность (P=0,000) в оценке прогноза выживаемости. Данные представлены в таблице 15 и рисунках 15-18.

Таблица 15

Влияние скорости клубочковой фильтрации, фракции выброса и данных неврологических шкал на краткосрочную выживаемость

Количественная переменная	Пороговое значение бинарной переменной (ROC)	Влияние на краткосрочную выживаемость	P
Скорость клубочковой фильтрации	55	+ (<55)	0,05
Фракция выброса	59,8	+ (<59,8)	0,003
NIHNS	12,5	+ (>12,5)	0,000
Barthel	32,5	+ (<32,5)	0,000
Rivermid	1,5	+ (<1,5)	0,000
Rankin	3,5	+ (>3,5)	0,000

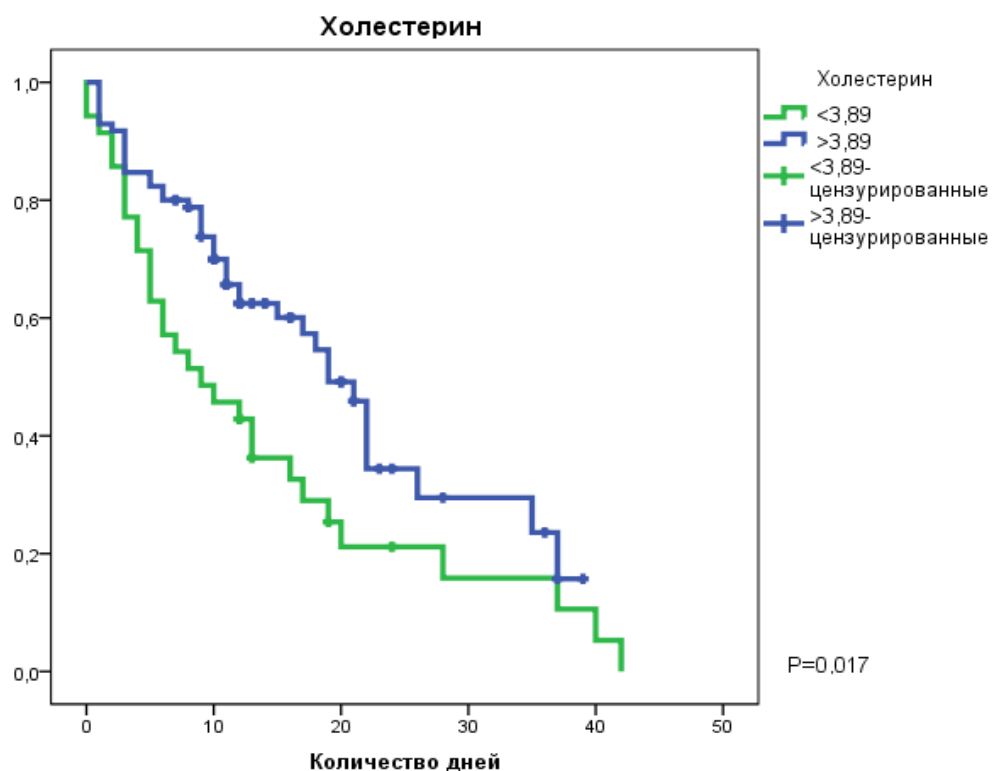


Рисунок 9 – Показатель выживаемости у пациентов с разным уровнем холестерина

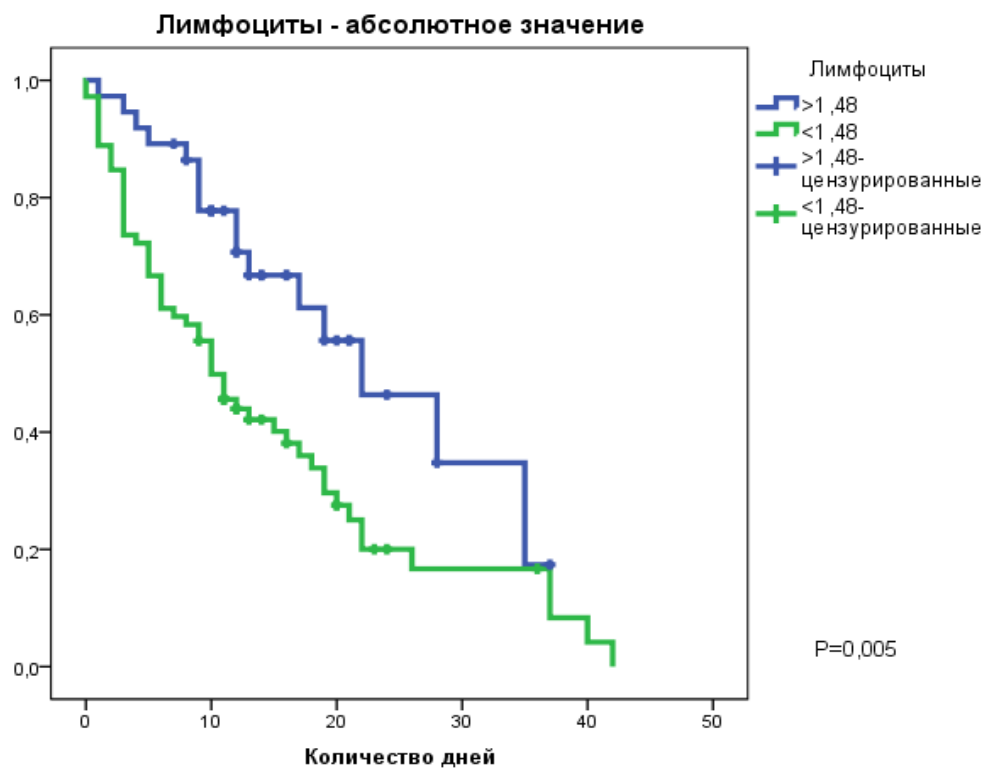


Рисунок 10 – Показатель выживаемости у пациентов с разным абсолютным значением лимфоцитов

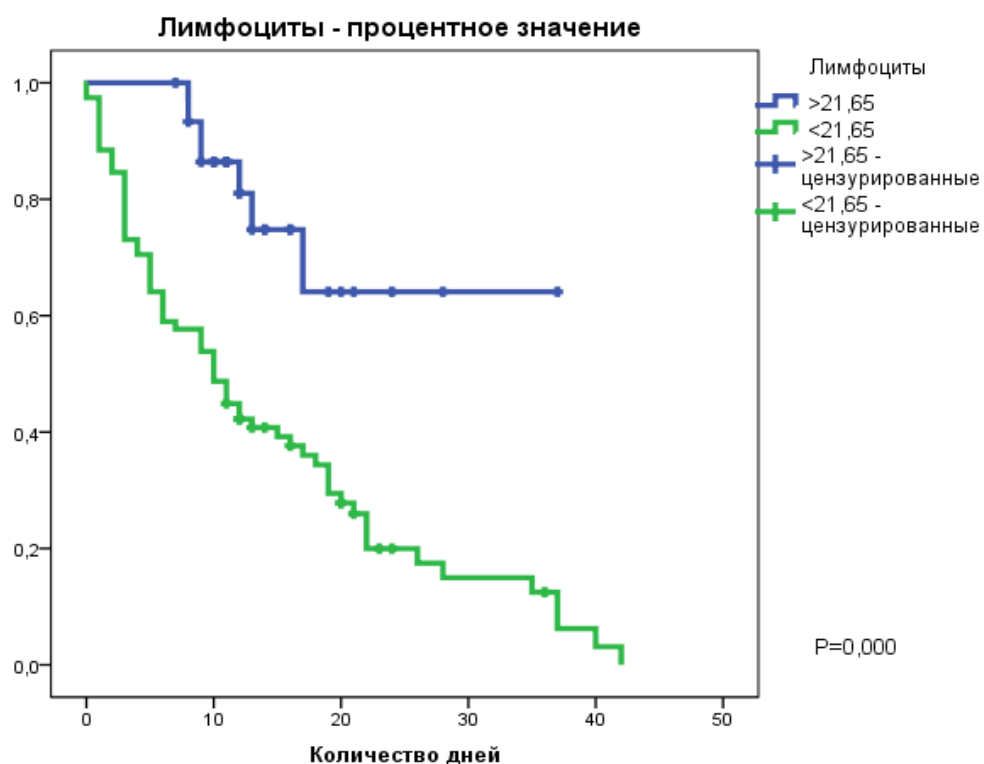


Рисунок 11 – Показатель выживаемости у пациентов с разным процентным значением лимфоцитов

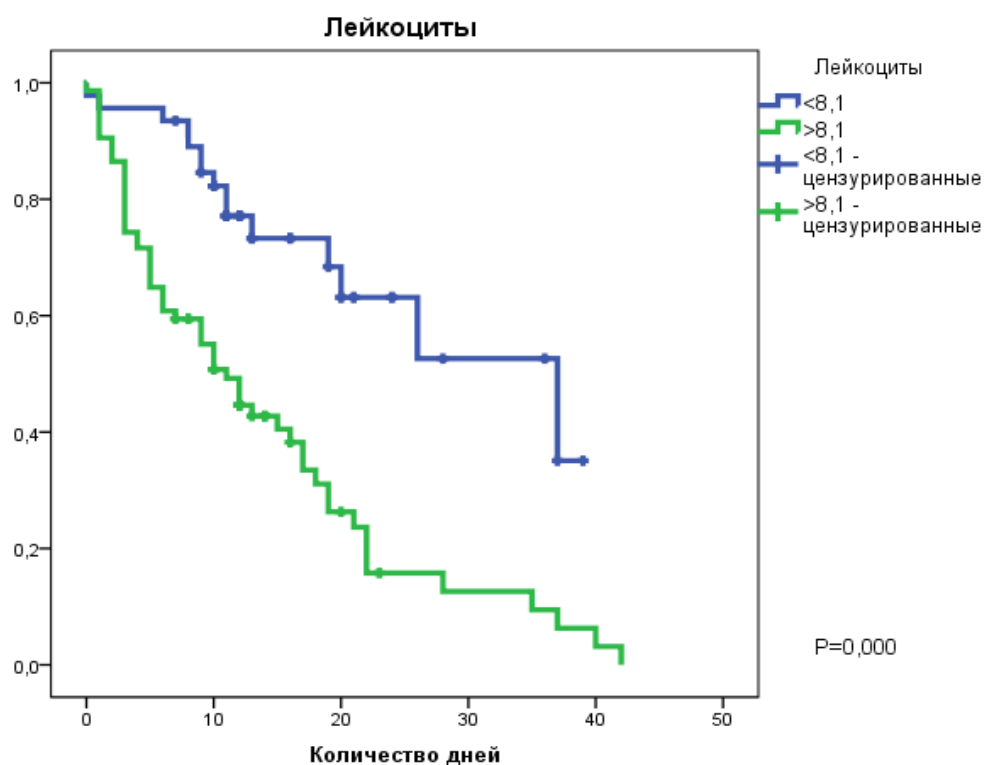


Рисунок 12 – Показатель выживаемости у пациентов с разным абсолютным значением лейкоцитов

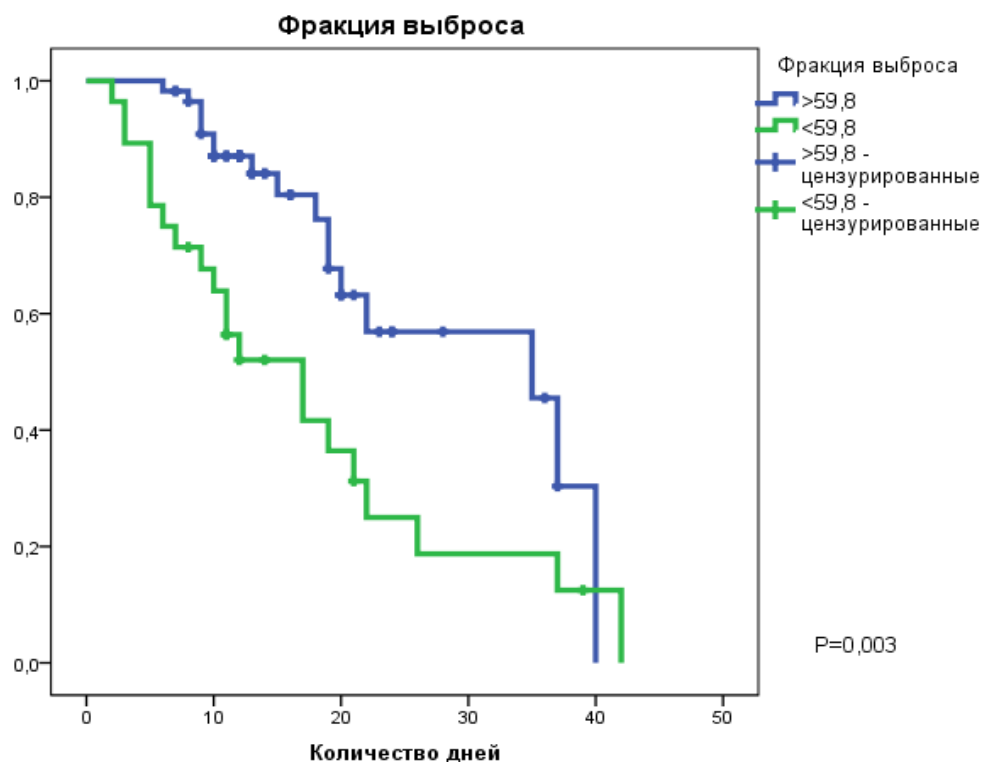


Рисунок 13 – Показатель выживаемости у пациентов с различной фракцией выброса

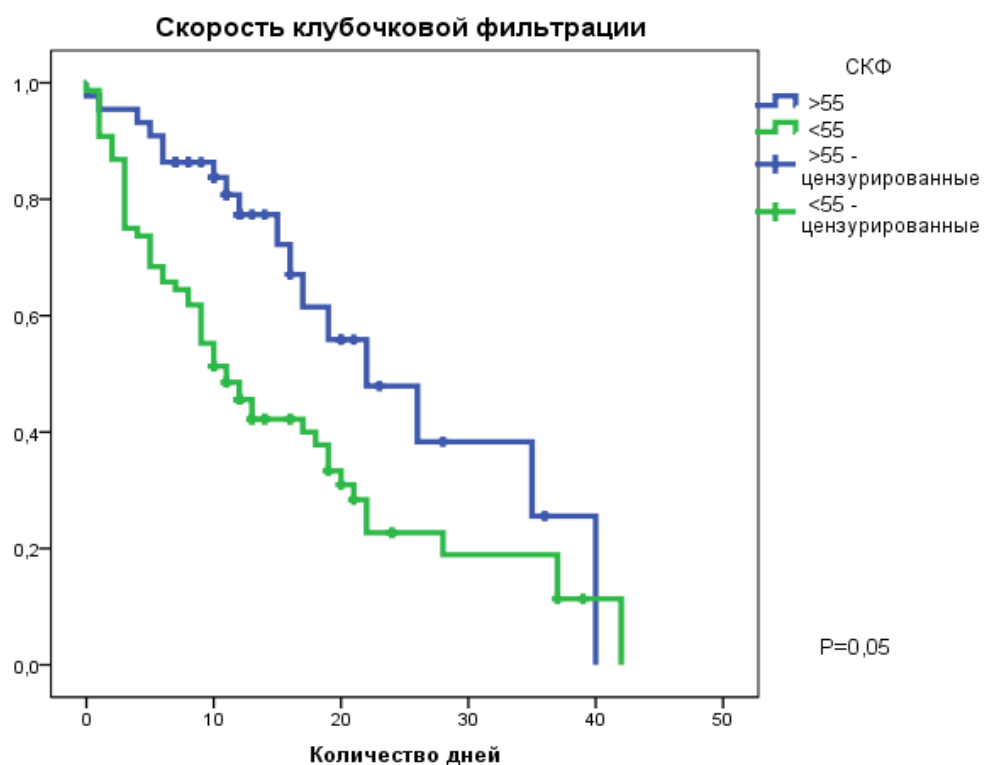


Рисунок 14 – Показатель выживаемости у пациентов с различной скоростью клубочковой фильтрацией

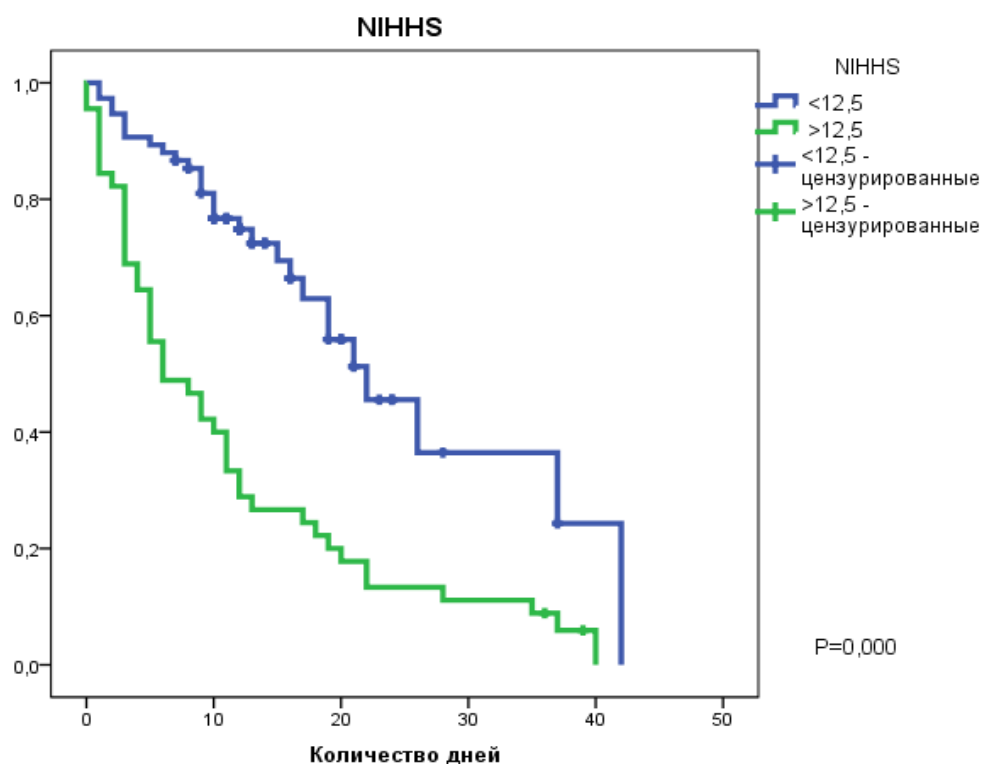


Рисунок 15 – Показатель выживаемости у пациентов с различными значениями по шкале NIHHS

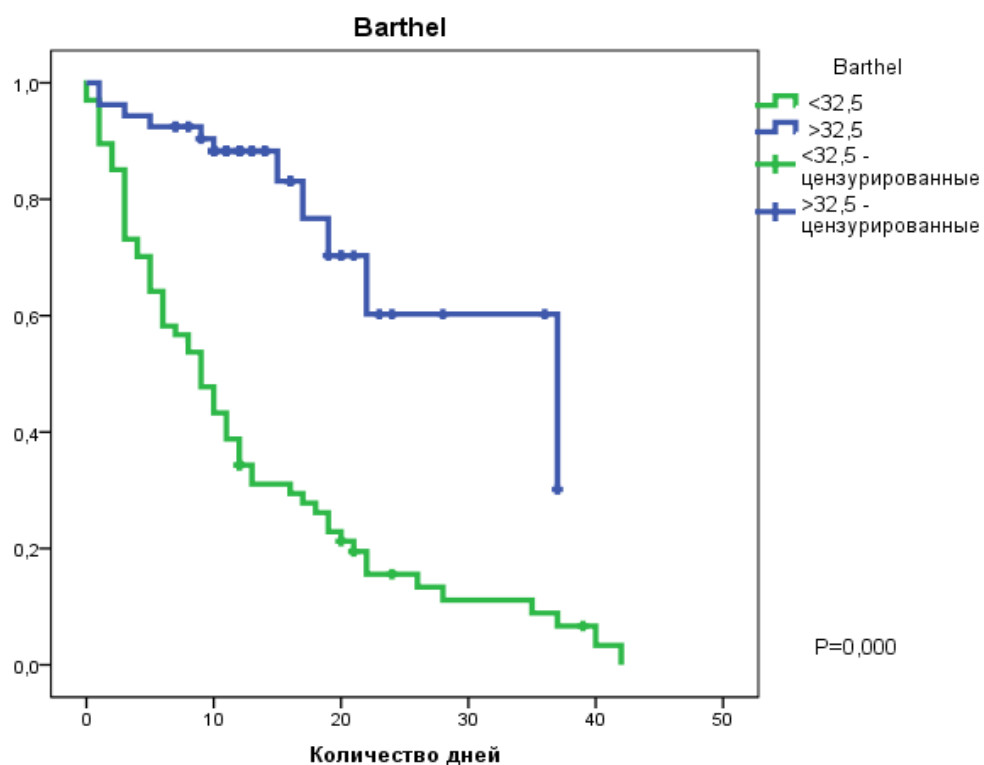


Рисунок 16 – Показатель выживаемости у пациентов с различными значениями по шкале Barthel

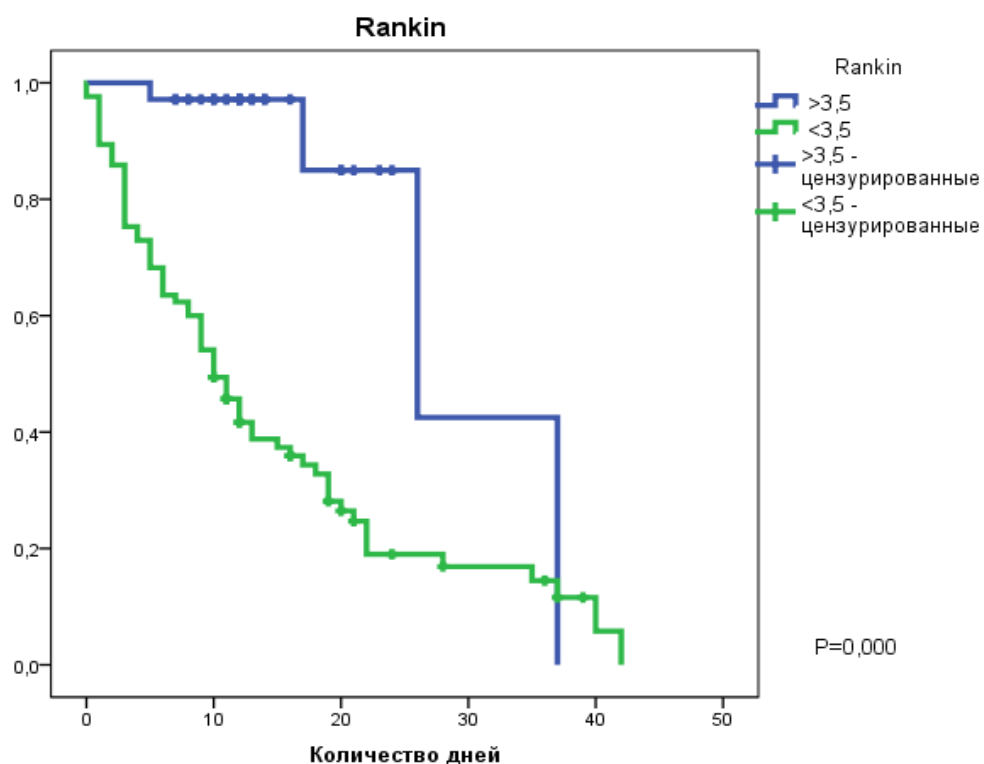


Рисунок 17 – Показатель выживаемости у пациентов с различными значениями по шкале Rankin

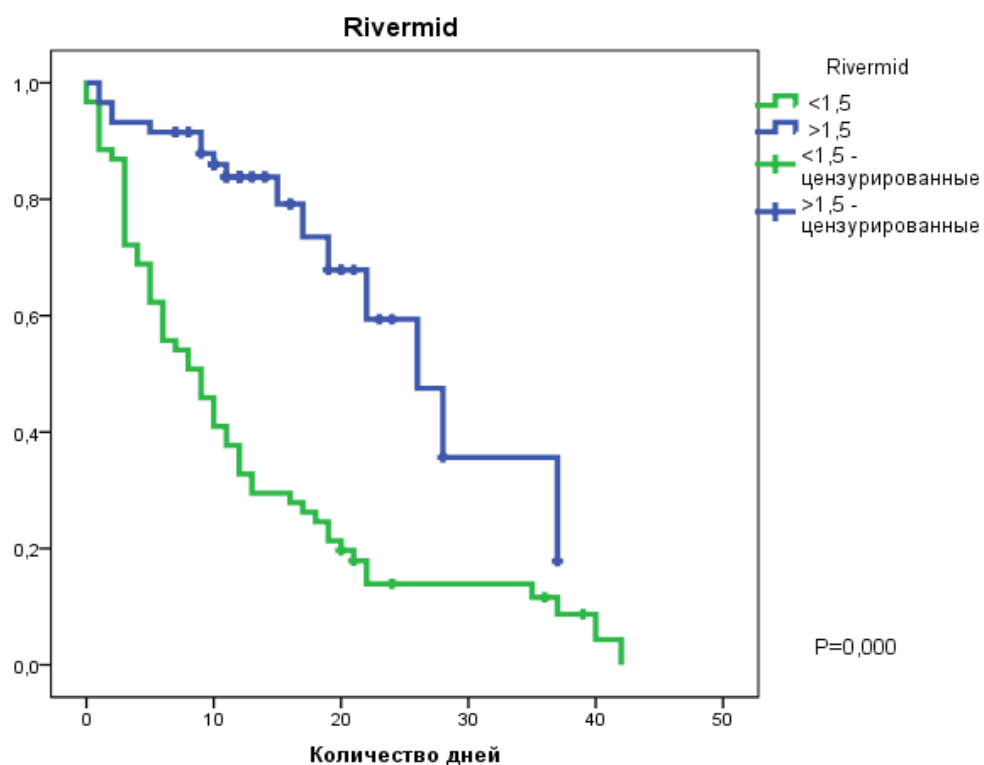


Рисунок 18 – Показатель выживаемости у пациентов с различными значениями по шкале Rivermid

## Заключение

1. Основные эпидемиологические показатели неврологического отделения СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», которые были определены в ходе данного исследования, совпали с данными литературы. Так показатель летальности в острый период составил 22,9% против 21,9% у иностранных коллег (5). Частота встречаемости геморрагических форм острого нарушения мозгового кровообращения была несколько ниже, лишь 4,8% против 13%. Но это может быть объяснено отсутствием нейрохирургического отделения, а соответственно возможности оказывать помощь таким больным в большинстве случаев. И тем не менее показатель смертности в результате геморрагических поражений головного мозга (46,3%) попал в рамки общемировых показателей (от 37,6% до 52%) (40,41). Ожидаемо, большая часть погибших пациентов принадлежали к пожилой возрастной группе (>70 лет). Как и в данных зарубежной литературы, у пациенток женского пола летальный исход встречался чаще. По всей видимости это связано с большей продолжительностью жизни женщин, соответственно с большим абсолютным числом представительниц женского пола среди пациентов неврологического отделения, более поздним возрастом дебюта инсульта у женщин. Все это в очередной раз указывает на значительную роль фактора возраста в прогнозирование исходов острого нарушения мозгового кровообращения (14).

2. При проведении комплексного анализа факторов риска была выявлена высокая частота распространённости модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска среди пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Наиболее популярными стали – атеросклероз брахиоцефальных сосудов (73,6%), фибрилляция предсердий (41,1%), ожирение (64,9%), курение (32,1%). На этом фоне не столь большими кажутся цифры распространённости сахарного диабета (27,9%) и особенно дислипидемии (7,9%). Тем не менее отклонения в показателях углеводного и



липидного обмена в крови встречались значительно чаще: повышенная глюкоза - 71,6% и повышенный холестерин - 43,2%. Данные несоответствия диагностированных и фактических факторов риска характерны и для других показателей. Так, выявленный с помощью ультразвукового исследования атеросклероз брахиоцефальных сосудов не способен объяснять все случаи атеросклеротического подтипа ишемического инсульта, так как равноценная (а возможно и большая) патогенетическая роль лежит на интракраниальном атеросклерозе (21), который оценить при проведении дуплексного сканирования весьма затруднительно. Аналогичная ситуация с фибрилляцией предсердий. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий не уступает постоянной с точки зрения риска формирования сердечного тромба (13). Тем временем шансы выявить пароксизм фибрилляции при проведении планового электрокардиографического исследования стремятся к нулю, даже суточное Холтеровское мониторирование далеко не всегда способно поймать нужное нарушение ритма, как у пациентов до, так и после развития церебральной ишемии (18,19). Ожирение, оцененное с помощью индекса массы тела, не всегда коррелирует с наличием и распространенностью висцерального ожирения, которое возможно играет большую роль, как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений (27). Таким образом, несмотря на большие цифры встречаемости данных факторов риска инсульта, реальная картина их распространенности будет еще хуже. Помимо этого, необходимо также отметить, что практически половина пациентов (45,8%) в нашем исследовании имели одновременно 3 и более фактора риска развития ишемического инсульта.

Структура факторов риска имела свои особенности в разных группах пациентов. Так, среди пациентов мужского пола курение встречалось значительно чаще (50% против 15,9%). Среднее значение индекса пачка/лет среди курящих мужчин также был хуже, чем среди курящих женщин (38,00 против 33,75). Таким образом, мужчины в нашем исследовании курили чаще, дольше и в большем объеме (несмотря на более высокий средний возраст

женщин в исследование). Можно сделать вывод, что данный фактор риска является более актуальным для представителей мужского пола. Также курение было больше распространено в более молодой возрастной группе пациентов. Оно отмечалось у 48,8% пациентов моложе 75 лет и лишь у 11,4 % пациентов старше этой возрастной отметки. Несмотря на относительно низкие показатели встречаемости дислипидемии, она также была более характерно для пациентов моложе 75 лет. В то же время больные старше 75 лет значительно чаще имели фибрилляцию предсердий (56,3% против 23,0%), а как следствие и кардиоэмболический подтип инсульта. Фибрилляция предсердий, осложнившаяся кардиоэмболией, стала причиной смерти более, чем в половине случаев всех смертельных исходов. Неудивительно, что фибрилляция предсердий доминировала в группе погибших пациентов (60,5% против 28,1%). Сахарный диабет почти в два раза чаще наблюдался у больных с летальным исходом (38,1% против 28,0%). В целом почти все метаболические нарушения и коморбидные заболевания в этой группе встречались чаще, за одним исключением – дислипидемия. Она практически не наблюдалась в группе погибших пациентов (1,3% против 12,3%). Суммируя все вышесказанное, курение и дислипидемия были ассоциированы с более молодыми пациентами, преимущественно мужского пола, которые в основной массе выжили в ближайшем постинсультном периоде, фибрилляция предсердий была связана с более пожилыми больными, имеющими больший набор коморбидных состояний, среди которых чаще наблюдались летальные исходы.

В соответствии с результатами нашего исследования, статистически достоверные корреляционные связи между основными факторами риска инсульта не были обнаружены. При этом фибрилляция предсердий коррелировала с признаками скомпрометированной сердечной функции (дилатация левого предсердия, сниженная фракция выброса, хроническая сердечная недостаточность). Индекс массы тела (который в нашем исследовании был ключевым критерием определения ожирения у пациентов)

имел выраженную прямую корреляцию с индексом массы скелетной мускулатуры, оцененной с помощью методики биоимпедансометрии, и показателем общего белка плазмы крови. Эти находки, в очередной раз указывают на ограниченную прогностическую способность индекса массы тела для оценки избыточного накопления жировой ткани у пациентов (13). То есть виновником повышения индекса массы тела у данных больных является не только «инсультотенная» жировая ткань (26), но и мышечная масса. С другой стороны, между индексом массы скелетной мускулатуры и частотой атеротромботических инсультов была установлена прямая корреляционная связь. Общий белок в свою очередь коррелировал с уровнем холестерина крови. Таким образом, повышенную массу тела, вне зависимости от ее качественного состава, можно рассматривать как неблагоприятный с точки зрения развития инсульта фактор.

При оценке второстепенных факторов риска ишемического инсульта выделяется большой процент распространенности хронической сердечной недостаточности (75% пациентов имели 2 и выше класс по NYHA) и хронической болезни почек (75% пациентов имели 3 стадию и выше). Ожидаемо, данные состояния чаще наблюдались в группе более пожилых пациентов (>75 лет) и более тяжелых (погибших) больных.

**3.** Дисперсионный и корреляционный анализы основных факторов, достоверно влияющих на краткосрочную выживаемость пациентов с ишемическим инсультом, подтвердил ряд тезисов зарубежной литературы. Такой немодифицируемый фактор риска инсульта, как возраст, являются строгим предиктором более плохого прогноза пациентов в ближайшем постинсультном периоде (43). В нашем исследовании, медиана возраста погибших пациентов была значительно больше аналогичного показателя выживших (79,5 лет против 71,5). Была обнаружена слабая, но статистически достоверная прямая корреляция возраста и тяжести неврологического дефицита. Помимо этого, возраст имел прямую взаимосвязь с наличием

фибрилляции предсердий, сердечной и почечной дисфункциями. В нашей выборке не было выявлено различий по полу (хотя женская группа была многочисленнее и старше, что соответствует эпидемиологическим показателям ишемического инсульта (14)). Но при оценке данных летальности за весь 2018 год, 74,7% всех погибших пациентов были представительницами женского пола. Подтип инсульта напрямую влияет на тяжесть инсульта, и соответственно на показатель выживаемости. Кардиоэмболический инсульт ассоциирован с большей степенью неврологического дефицита (7). У 52,6% погибших пациентов имелся именно этот подтип инсульта. Это может быть связано, как с большей медианой возраста в группе пациентов с кардиоэмболией (81 год против 70,5), так и с большим количеством сопутствующих патологий у таких больных (в первую очередь сердечных (корреляционная связь фибрилляции и сердечной недостаточности)), и в том числе с большей зоной ишемии в случае эмболии мозговых артерий сердечным тромбом (между фибрилляцией предсердий и тяжестью неврологического дефицита в нашем исследовании была установлена прямая корреляционная связь). Но несмотря на все это, анализ Каплана-Майера не подтвердил статистически достоверного влияния возраста, пола и подтипа инсульта на краткосрочную выживаемость. Что нельзя сказать про тяжесть инсульта, которая показала четкую предиктивную ценность с точки зрения расчета риска смерти больных в ближайшем постинсультном периоде.

Среди всех основных и дополнительных факторов риска ишемического инсульта, только сахарный диабет и хроническая болезнь почек имели неблагоприятное влияние на краткосрочную выживаемость пациентов. При этом прогностическая ценность наблюдалась и у уровня глюкозы крови, и у показателя скорости клубочковой фильтрации, которые является ничем иным, как количественными эквивалентами тяжести соответствующих патологий. Стадии сердечной недостаточности по NYHA не показали достоверного влияния на оценку краткосрочного прогноза пациентов, но показатель фракции выброса сердца может быть использован для этих целей. Таким

образом, основные факторы риска развития ишемического инсульта не являются основными для оценки прогноза пациентов. Дополнительные факторы риска (сердечная и почечная недостаточности), наоборот, выходят на первый план. По всей видимости, это связано со снижением общих возможностей организма противостоять тяжелой цереброваскулярной катастрофе.

Многие рутинные лабораторные показатели свою состоятельность для оценки риска наступления летального исхода у пациентов после ишемического инсульта. Так повышенные показатели глюкозы, креатинина, натрия и калия достоверно увеличивали риск смерти больных. Единственным биохимическим показателем выбивающемся из данной тенденции стал уровень холестерина крови. С неблагоприятным прогнозом было связано его снижение ниже 3,89 ммоль/л. Возможно, низкий уровень холестерина связан со сниженными общеадаптационными способностями организма. Стоит отметить, что в большинстве случаев пороговое значение, полученное в результате ROC анализа, продемонстрировало большую статистическую релевантность по сравнению со стандартными пороговыми значениями, установленными лабораторией. Например, повышение креатинина, как выше обычной лабораторной нормы (115 мкмоль/л, так и определенного нами значения (106 мкмоль/л) оказывали неблагоприятное влияние на наступление летального исхода. Однако, в первом случае вероятность ошибки, определенная с помощью Р-значения, была несколько выше (0,016 против 0,004). В случае с холестерином снижение его уровня ниже лабораторной нормы (5,13 ммоль/л) вообще не продемонстрировало какой-либо прогностической ценности. Среди гематологических показателей интересные находки касаются уровня лейкоцитов, абсолютного и относительного числа лимфоцитов. Так, повышение лейкоцитов более  $8,1 \times 10^9/\text{л}$  и соответственно снижение как абсолютного, так и относительного числа лимфоцитов свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе пациентов. Данные изменения показателей белой крови могут быть объяснены присоединением

бактериальной инфекции, которая резко увеличивает риск смерти в постинсультном периоде, либо своеобразной формой лейкомоидной реакции, которая хорошо известна для другой формы сосудистой катастрофы – инфаркта миокарда, и которая в любом случае будет указывать на тяжелое декомпенсационное поражение организма.

4. Немаловажной задачей данного исследования было определить наиболее значимые неврологические шкалы, которые могут быть использованы для расчета риска смерти пациентов в ближайшем постинсультном периоде. Целый ряд исследований выделяет шкалы NIHSS и Rankin для данных целей (39,40,41). Наша работа подтвердила эти утверждения. Достижение пациентом более 13 баллов по шкале NIHSS или более 3 по шкале Rankin связаны с неблагоприятным прогнозом выживаемости. Помимо этого, две другие шкалы Barthel и Rivermid в нашем исследовании также продемонстрировали свою состоятельность для данных целей. Пороговым значением для Barthel был избран показатель в 30 баллов. Снижение ниже данного значения ассоциировано с неблагоприятными исходами. Результат в 0-1 балл по шкале Rivermid (по сути, ограничение подвижности пациента лежащим положением) является ключевым с точки зрения прогноза наступления летального исхода. При этом вероятность статистической ошибки во всех случаях стремится к нулю (значение  $P = 0,000$ ). Показатели всех шкал находятся в прямой зависимости от тяжести ишемического инсульта и компенсационных способностей организма. Тем не менее, они все характеризуют немного разные аспекты состояния больного. Поэтому для получения наиболее точного прогноза и наиболее полного представления о состоянии больного оправдана и показана оценка сразу по всем шкалам.

## Выводы

1. Ключевые эпидемиологические показатели, характеризующую работу неврологического отделения СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», попали в пределы общемировых стандартов. Летальности составила 22,9%, в ее структуре преобладали пациентки женского пола и больные старше 70 лет.

2. Подавляющее большинство пациентов имели сразу несколько хронических заболеваний, повышающих риск развития острого нарушения мозгового кровообращения. Наиболее распространенными факторами риска ишемического инсульта оказались атеросклероз брахиоцефальных сосудов, фибрилляция предсердий, курение, ожирение, сахарный диабет. Между ними не было установлено каких-либо корреляционных связей, что позволяет сделать вывод о независимом вкладе каждого из факторов в развитие ишемического инсульта. Курение и нарушения липидного обмена были наиболее характерны для пациентов мужского пола и больных моложе 75 лет. Фибрилляция предсердий была основным фактором риска пациентов старше данной возрастной отметки.

3. Ключевыми факторами, влияющими на прогноз выживаемости пациентов, стали тяжесть инсульта, показатели фракции выброса сердца, скорости клубочковой фильтрации, уровни глюкозы, холестерина, креатинина, электролитов крови, а также соотношение лейкоцитов и лимфоцитов. При этом основные факторы риска развития ишемического инсульта, за исключением сахарного диабета, продемонстрировали низкую прогностическую ценность с точки зрения оценки выживаемости.

4. Все неврологические шкалы, которые были проанализированы в данном исследовании (NIHSS, Rankin, Rivermid и Barthel), могут быть успешно использованы для оценки риска летальности пациентов, перенесших ишемический инсульт.

## Список литературы

1. Feigin V., Forouzanfar M., Krishnamurthi R. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014; 383(9913): 245–254.
2. Денисов И. Н., Кандыба Д. В., Кузнецова О.Ю. Клинические рекомендации: диагностика и тактика при инсульте в условиях общей врачебной тактики, включая первичную и вторичную профилактику. Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. 2013.
3. Thrift A., Thayabaranathan T., Howard G., Howard V. J., Rothwell P. M., Feigin V. L., Cadilhac D. A. Global stroke statistics. *International Journal of Stroke*. 2016; 12(1): 13–32.
4. Rosamond W., Flegal K., Furie K. Heart Disease and Stroke Statistics - 2008 Update. *Circulation*. 2008; 117: 25-146.
5. Grysiewicz R. A., Thomas K., Pandey D. K. Epidemiology of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Prevalence, Mortality, and Risk Factors. *Neurologic Clinics*. 2008; 26(4): 871–895.
6. Стаховская Л. В., Ключихина О. А., Богатырева М. Д., Коваленко В. В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 113(5): 4-10.
7. Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1): 35-41.
8. Radu R. A., Terecoasă E. O., Băjenaru O. A., Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2017; 159: 93–106.



9. Chen P. H., Gao S., Wang Y. J., Xu A. D., Li Y. S., Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2012; 18(6): 452–456.
10. Gao S., Wang Y. J., Xu A. D., Li Y. S., Wang D. Z. Chinese Ischemic Stroke Subclassification. *Frontiers in Neurology*. 2011; 2.
11. Elkind M., Sacco R. Stroke Risk Factors and Stroke Prevention. *Seminars in Neurology*. 1998; 18(04): 429–440.
12. Chen R. L., Balami J., Esiri M. Ischemic stroke in the elderly: An overview of evidence. *Nature Reviews Neurology*. 2010; 6(5): 256-65.
13. Meschia J., Bushnell C., Boden-Albala B. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke*. 2014; 45(12): 3754–3832.
14. Girijala R. L., Sohrabji F., Bush R. L. Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence. *Vascular Medicine*. 2016; 22(2): 135–145.
15. Barrett K., Meschia J. Genetic Stroke Syndromes. *Continuum (Minneap Minn)*. 2014; 20(2 Cerebrovascular Disease): 399–411.
16. Feigin V. L., Roth G. A., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., Forouzanfar M. H. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Neurology*. 2016; 15(9): 913–924.
17. O'Donnell M. J., Chin S. L., Rangarajan S., Xavier D., Liu L., Zhang H., Yusuf S. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*. 2016; 388: 761–775.
18. Hendriks J. M., Gallagher C., Middeldorp M. E., Sanders P. New approaches to detection of atrial fibrillation. *Heart*. 2018; 313–423.

19. Stahrenberg R., Weber-Kruger M., Seegers J., Edelmann F. Enhanced Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation by Early and Prolonged Continuous Holter Monitoring in Patients With Cerebral Ischemia Presenting in Sinus Rhythm. *Stroke*. 2010; 41: 2884-2888.
20. Valentinis A., Ivers N., Bhatia S. Atrial fibrillation anticoagulation care in a large urban family medicine practice. *Canadian Family Physician*. 2014; Vol 60.
21. Arenillas J. F. Intracranial Atherosclerosis: Current Concepts. *Stroke*. 2010; 42(1, Supplement 1): 20–23.
22. Суслина З.А., Танащян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения. *Атеротромбоз*. 2009; 2.
23. Barrett K., Brott T. Stroke Caused by Extracranial Disease. *Circulation research*. 2017; Vol 120, issue 3.
24. Thompson A., Hu T., Eshelbrenner C. Antihypertensive Treatment and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Events Among Persons Without Hypertension. *JAMA*. 2011; 305(9): 913–922.
25. Kim W., Kim E. Heart Failure as a Risk Factor for Stroke. *J Stroke*. 2018; 20(1): 33–45.
26. Towfighi A., Hill V. Modifiable Risk Factors for Stroke and Strategies for Stroke Prevention. *Seminars in Neurology*. 2017; 37(03): 237–258.
27. Dale C. E., Fatemifar G., Palmer T.M. Causal Associations of Adiposity and Body Fat Distribution With Coronary Heart Disease, Stroke Subtypes, and Type 2 Diabetes Mellitus: A Mendelian Randomization Analysis. *Circulation*. 2017; 135(24): 2373-2388.
28. Tziomalos K., Athyros V.G., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Dyslipidemia as a risk factor for ischemic stroke. *Curr Top Med Chem*. 2009; 9(14): 1291-1297.

29. Kostapanos M.S., Christogiannis L.G., Bika E., Bairaktari E.T., Goudevenos J.A., Elisaf M.S., Milionis H.J. Apolipoprotein B-to-A1 ratio as a predictor of acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010; 19(6): 497-502.
30. Tuttolomondo A., Pinto A., Salemi G., Di Raimondo D., Di Sciacca R., Fernandez P., Licata G. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: Differences, subtype distribution and outcome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2008; 18(2): 152–157.
31. Bonita R., Duncan J, Truelsen T., Jackson R., Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control.* 1999; 8(2): 156–160.
32. Ctzourio A., Tehindrazanarivelo S., Iglésias A., Alpérovitch J. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ.* 1995; 310(6983): 830–833.
33. Weiner D., Dad T. Stroke and Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Management Across Kidney Disease Stages. *Semin Nephrol.* 2015; 35(4): 311–322.
34. Dragoni F., Chiarotti F., Rosano G., Simioni P., Tormene D., Mazzucconi M.G., Cafolla A., Avvisati G. Thrombophilic screening in young patients (< 40 years) with idiopathic ischemic stroke: a controlled study. *Thromb Res.* 2011; 127(2): 85-90.
35. Зоренко А. В., Мазуренко С. О., Грузманов А. К., Гудкова Н. А., Ильина О. М., Максимов А. Д., Миронова Н. М. Факторы риска развития ишемического инсульта – нерешенные проблемы. *Клиническая больница.* 2018; №2 (24): 27-29.
36. Wan-Arfah N., Hafiz H., Naing N. Short-term and long-term survival probabilities among first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke patients at a

hospital in the suburban east coast of Peninsular Malaysia. Health science reports. 2018; Volume1, Issue2.

37. Hoffmeister L., Lavados P. M., Murta-Nascimento C. Short- and Long-term Survival after Stroke in Hospitalized Patients in Chile: A Nationwide 5-Year Study. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2013; 22(8): 463–469.

38. Brønnum-Hansen H., Davidsen M., Thorvaldsen P. Long-Term Survival and Causes of Death After Stroke. Stroke. 2001; 32: 2131-2136.

39. Shavelle R. M., Brooks J., Strauss D. Life Expectancy After Stroke: The Effect of Rankin Grade. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2018; 99(10): 107.

40. Rost N., Bottle A., Lee J. Stroke Severity Is a Crucial Predictor of Outcome: An International Prospective Validation Study. J Am Heart Assoc. 2016; 5(1): e002433.

41. Zhao X., Li Q., Liu T. Predictive values of CSS and NIHSS in the prognosis of patients with acute cerebral infarction. Medicine (Baltimore). 2018; 97(39): e12419.

42. Medic S., Beslac-Bumbasirevic L., Kistic-Tepavcevic D. Short-Term and Long-Term Stroke Survival: The Belgrade Prognostic Study. J Clin Neurol. 2013; 9(1): 14–20.

43. Das S., Ghosh K., Malhotra M. Short term mortality predictors in acute stroke. Ann Neurosci. 2012; 19(2): 61–67.

44. Andersen K., Steding-Jessen M. Socioeconomic Position and Survival After Stroke in Denmark 2003 to 2012. Stroke. 2014; Vol 45, issue 12.



